(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号 特開2003-212872 (P2003-212872A)

(43)公開日 平成15年7月30日(2003.7.30)

(51) Int.Cl.7	識別記号	FΙ	テーマコード(参考)
C 0 7 D 405/12		C 0 7 D 405/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/513		A 6 1 K 31/513	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/06		A 6 1 P 11/06	
17/04		17/04	
17/06		17/06	
	審查請求	未請求 請求項の数10 O	L (全 27 頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特顏2002-14450(P2002-14450)	(71)出願人 000231109	Active Secretaria Secr
		株式会社ジ	ヤパンエナジー
(22)出顧日	平成14年1月23日(2002.1.23)	東京都港区	虎ノ門二丁目10番1号
		(72)発明者 磯部 義明	
		埼玉県戸田	市新曽南三丁目17番35号 株式
		会社ジャバ	ンエナジー内
		(72)発明者 戸辺 雅則	
		埼玉県戸田	市新曽南三丁目17番35号 株式
•		会社ジャバ	ンエナジー内
		(74)代理人 100091096	
		弁理士 平	木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規クロマン誘導体及びその医薬用途

(57)【要約】

【課題】 種々のアレルギー性疾患、特にはIV型アレル ギー反応が関与する疾患の治療に有用な新規な化合物及 びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供 すること。

【解決手段】 一般式(I): 【化1】

(式中、R1は水素原子、炭素数1~4のアルキル基及び炭 素数7~10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R2、R 3、 R^4 及び R^5 はそれぞれ水素原子又は炭素数1~4のアル キル基を示し、Xは水素原子、炭素数1~4のアルキル 基、炭素数7~10のアラルキル基、炭素数1~18のアシ ル基及び炭素数2~19のアルコキシカルボニル基から選 ばれる基を示し、YはCO、CS及びCH2から選ばれる基を示

し、Arは電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、 置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の 多環性芳香族基、及び水素以外の原子を合計6個以上有 する置換基で置換されたフェニル基から選ばれる基を示 す。) で示されるクロマン誘導体又はそれらの薬学的に 許容される塩及び前記クロマン誘導体又はそれらの薬学 的に許容される塩を有効成分とする、特にはIV型アレル ギー反応が関与するアレルギー性疾患の治療薬。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I):

【化1】

(式中、R¹は水素原子、炭素数1~4のアルキル基及び炭素数7~10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R²、R 3、R⁴及びR⁵はそれぞれ水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を示し、Xは水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数7~10のアラルキル基、炭素数1~18のアシル基及び炭素数2~19のアルコキシカルボニル基から選ばれる基を示し、YはCO、CS及びCH₂から選ばれる基を示し、Arは電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の多環性芳香族基、及び水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基から選ばれる基を示す。)で示されるクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式(I)において、Arが電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、又は置換又は無置換のヘテロアリール基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式(I)において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基、又は水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項4】 一般式(I)において、Arが電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項5】 一般式(I) において、Arが置換又は無置換のヘテロアリール基である請求項1記載のクロマン 誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項6】 一般式(I)において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項7】 一般式(I)において、Arが水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項8】 一般式(I)において、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^3 5がそれぞれメチル基である請求項 $1\sim7$ のいずれか1項に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項9】 一般式(I)において、Xが水素原子である請求項1~8のいずれか1項に記載のクロマン誘導体 50

2

又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項10】 請求項1~9のいずれか1項に記載の クロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩を有 効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、新規クロマン誘導 体又はそれらの薬学的に許容される塩、及びこれらを有 効成分とするアレルギー性疾患治療薬に関する。

[0002]

【従来の技術】アレルギー性疾患を引き起こすアレルギ 一反応は、主にI型からIV型に分類されており、アトピ 一性皮膚炎、接触性皮膚炎、慢性気管支喘息、乾癬、移 植片対宿主病等はIV型の関与が大きいといわれている。 これらの疾患に対する抗ヒスタミン剤や化学伝達物質遊 離抑制剤の有効性は限られており、ステロイド剤による 治療が行われている。更に、臓器移植後の拒否反応抑制 や移植片対宿主病治療にはシクロスポリンやタクロリム ス等の免疫抑制剤が有効であり、これらの薬剤の皮膚炎 治療への適用も拡大されつつある (Lancet, 339, 1120 (1992); J. Invest. Dermatol., <u>98</u>, 851 (1992)) . U かしながら、ステロイド剤は感染症、副腎萎縮、骨粗鬆 症、糖尿病、小児の成長障害等の副作用が問題となって おり、免疫抑制剤のシクロスポリンやタクロリムスもそ の免疫抑制作用に由来する副作用、例えば感染症、糖尿 病等の発現が懸念される。

【0003】本出願人は、先にIV型アレルギー反応を抑制するウラシル誘導体(特開平8-109171号公報)やヒドロキノン誘導体(特許第3093170号)を提案しているが、より有効なアレルギー性疾患治療薬、特にはIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療薬の開発はなおも求められている。

[0004]

【発明が解決しようとする課題】前記状況に鑑み、本発明の目的は、種々のアレルギー性疾患、特にはIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療に有用な新規な化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供することにある。

[0005]

【課題を解決するための手段】かかる背景から、本発明者らは、種々のアレルギー性疾患、特にはIV型アレルギー反応が関与する疾患のより有効な治療薬を開発すべく特許第3093170号明細書記載のヒドロキノン誘導体をもとにウラシル骨格の1位に結合したアリール基に関し特に鋭意検討した結果、前記アリール基が1) π電子吸引性置換基で置換されたフェニル基、又はヘテロアリール基となって低いπ電子密度を有する、又は2)多環性芳香族基、又は水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で置換されたフェニル基となって高高いといった特徴を有する下記のクロマン誘導体の有効性が顕著に増大

し、IV型アレルギー反応を顕著に抑制することを見いだ し、本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、以下の発明を包含する。 【0007】(1)一般式(I):

【化2】

(式中、R¹は水素原子、炭素数1~4のアルキル基及び炭素数7~10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R²、R 3、R⁴及びR⁵はそれぞれ水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を示し、Xは水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数7~10のアラルキル基、炭素数 1~18のアシル基及び炭素数2~19のアルコキシカルボニル基から選ばれる基を示し、YはCO、CS及びCH₂から選ばれる基を示し、Arは電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、置換又は無置換のヘテロアリール基、置換又は無置換の多環性芳香族基、及び水素以外の原子を合計 6 個以上有する置換基で置換されたフェニル基から選ばれる基を示す。)で示されるクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0008】(2)一般式(I)において、Arが電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基、又は置換又は無置換のヘテロアリール基である前記(1)に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

- (3) 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基、又は水素以外の原子を合計 6 個以上有する置換基で置換されたフェニル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。
- (4) 一般式 (I) において、Arが電子吸引性の置換基 で置換されたフェニル基である前記 (1) に記載のクロ マン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。
- (5) 一般式 (I) において、Arが置換又は無置換のヘテロアリール基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0009】(6)一般式(I)において、Arが置換又は無置換の多環性芳香族基である前記(1)に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

- (7) 一般式 (I) において、Arが水素以外の原子を合計 6個以上有する置換基で置換されたフェニル基である前記 (1) に記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。
- (8) 一般式 (I) において、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 がそれぞれメチル基である前記 (1) \sim (7) のいずれかに記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩。

4

- (9) 一般式(I) において、Xが水素原子である前記
- (1)~(8)のいずれかに記載のクロマン誘導体又は それらの薬学的に許容される塩。
- (10) 前記(1)~(9)のいずれかに記載のクロマン誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【0010】一般式(I)で示されるクロマン誘導体は クロマン環の2位に不斉炭素を有するが、R体、S体あ るいはラセミ体のいずれであっても同様な有用性を示 10 す。

【0011】また、前記1)の特徴はウラシル環とArで示されるアリール基の π 電子共役を小さくすることによって、前記2)の特徴はウラシル環とArで示されるアリール基の立体障害を生ずることによって、ともにウラシル環とArで示されるアリール基が平面に近いコンフォーメーションをとることを妨げる方向に働くという共通の概念に基づくものである。

[0012]

【発明の実施の形態】本発明の化合物を更に詳細に説明 すると、R¹で示される炭素数1~4のアルキル基として は、メチル基、エチル基、プロピル基(1-プロピル 基)、イソプロピル基(2-プロピル基)、ブチル基 (1-ブチル基)、sec-ブチル基(2-ブチル基)、イソ ブチル基 (2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基 (2-メチル-2-プロピル基)を挙げることができる。 またR¹で示される炭素数7~10のアラルキル基として は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエ チル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル 基 (2-フェニル-1-プロピル基)、 α , α -ジメチル ベンジル基(2-フェニル-2-プロピル基)、3-フェニ ルプロピル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジ ル基、4-メチルベンジル基などを挙げることができ る。好ましい R^1 として水素原子、メチル基、エチル基、 プロピル基(1-プロピル基)、ベンジル基を挙げるこ とができ、中でも水素原子、メチル基、エチル基が特に 好ましい。

【0013】 R^2 、 R^3 、 R^4 又は R^5 で示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基(1-プロピル基)、イソプロピル基(2-プロピル

基)、ブチル基(1-ブチル基)、sec-ブチル基(2-ブチル基)、イソブチル基(2-メチル-1-プロピル基)を挙げることができる。好ましいR²、R³、R⁴及びR⁵として水素原子、メチル基、エチル基を挙げることができ、中でもメチル基が原料となる6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸が市販されているため、製造上特に好ましい。

【0014】Xで示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基(1-プロピル 50 基)、イソプロピル基(2-プロピル基)、ブチル基

(1-ブチル基)、sec-ブチル基(2-ブチル基)、イソ ブチル基 (2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基 (2-メチル-2-プロピル基)を挙げることができる。 またXで示される炭素数7~10のアラルキル基としては、 ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル 基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基 (2-フェニル-1-プロピル基)、 α , α -ジメチルベ ンジル基(2-フェニル-2-プロピル基)、3-フェニル プロピル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル 基、4-メチルベンジル基などを挙げることができる。 またXで示される炭素数1~18のアシル基としては、ホ ルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル 基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2-メ チルブタノイル基、3-メチルブタノイル基、ヘキサノ イル基、2-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノ イル基、4-メチルペンタノイル基、2-エチルブタノイ ル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル 基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル 基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデ カノイル基、ヘキサデカノイル基、ヘプタデカノイル 基、オクタデカノイル基などのアルカノイル基;ベンゾ イル基、アニソイル基、フェニルアセチル基、フェニル プロパノイル基などの芳香環を含むアシル基などを挙げ ることができる。またXで示される炭素数2~19のアルコ キシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エ トキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプ ロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、sec-ブ トキシカルボニル基、イソプトキシカルボニル基、t-ブ トキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘ キシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル 基、オクチルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボ ニル基、デシルオキシカルボニル基、ウンデシルオキシ カルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基、トリデシ ルオキシカルボニル基、テトラデシルオキシカルボニル 基、ペンタデシルオキシカルボニル基、ヘキサデシルオ キシカルボニル基、ペンタデシルオキシカルボニル基、 オクタデシルオキシカルボニル基などを挙げることがで きる。好ましいXとして水素原子、メチル基、エチル 基、ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、プロパノイ ル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、メト キシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシ カルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシ カルボニル基、sec-プトキシカルボニル基、イソプトキ シカルボニル基、t-プトキシカルボニル基を挙げること ができ、その中でも水素原子、アセチル基、プロパノイ ル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、メト キシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシ カルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキ シカルボニル基が特に好ましい。

【0015】またArで示される電子吸引性の置換基で置

換されたフェニル基における電子吸引性の置換基として は、例えばカルボキシル基、カルバモイル基、ジ(C 1-4アルキル) カルバモイル基 (例えば、ジメチルカル バモイル基)、C₂₋₁₉アルコキシカルボニル基(例え ば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基)、 C1-18アシル基 (例えば、アセチル基、ベンゾイル 基)、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、ト リフルオロメトキシ基を挙げることができる。また、こ れらの電子吸引性の置換基で置換されたフェニル基とし ては、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニ ル基、4-カルボキシフェニル基、2-カルバモイルフェ ニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイル フェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メ トキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニル フェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エ トキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニル フェニル基、2-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル 基、3-N、N-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-N. N-ジメチルカルバモイルフェニル基、2-アセチル フェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェ ニル基、2-ベンゾイルフェニル基、3-ベンゾイルフェ ニル基、4-ベンゾイルフェニル基、2-シアノフェニル 基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフ ェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリ フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフ ェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-ト リフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメト キシフェニル基などを挙げることができる。好ましい電 子吸引性の置換基で置換されたフェニル基としては、2 -カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4 -カルボキシフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、 3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル 基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカ ルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル 基、2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、 4-アセチルフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シ アノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-トリフルオ ロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル 基、4-トリフルオロメチルフェニル基を挙げることが でき、中でも3-カルボキシフェニル基、3-カルバモイ ルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-エトキ シカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェ ニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル 基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル 基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオ ロメチルフェニル基が特に好ましい。

【0016】またArで示される置換又は無置換のヘテロアリール基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、

4-ピリジル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル 基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリ ミジニル基、ピラジニル基、2-フリル基、3-フリル 基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピロリル基、 3-ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキ サゾリル基、2-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ -3-ピリジル基、2,6-ジクロロ-3-ピリジル基、 2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル基などを挙げることが できる。好ましい置換又は無置換のヘテロアリール基と して2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、 5-ピリミジニル基、2-メチル-3-ピリジル基、6-メ チル-3-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、6-ク ロロ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2、6-ジクロロ-3-ピリジ ル基、2,6-ジメトキシ-3-ピリジル基を挙げること ができ、中でも3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ク ロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2-メ トキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、 2, 6-ジクロロ-3-ピリジル基、2, 6-ジメトキシー 3-ピリジル基が特に好ましい。

【0017】Arで示される置換又は無置換の多環性芳香 族基としては、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-イ ンダニル基、5-インダニル基、5-テトラヒドロナフチ ル基、6-テトラヒドロナフチル基、キノリル基、イソ キノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキ サリニル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、イン ドリル基、イソインドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾ チエニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、 ベンゾチアゾリル基、2, 3-メチレンジオキシフェニ ル基、3、4-メチレンジオキシフェニル基、2、3-エ チレンジオキシフェニル基、3,4-エチレンジオキシ フェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基、4-クロロ-1-ナフチル基、2-メチル-1-ナフチル基、4-メチル-1-ナフチル基、2-メトキシ-1-ナフチル基、5-メト キシ-1-ナフチル基、6-メトキシ-1-ナフチル基、7-メトキシ-1-ナフチル基、2-エトキシ-1-ナフチル 基、5-エトキシ-1-ナフチル基、6-エトキシ-1-ナフ チル基、7-エトキシ-1-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、3-メトキシ-2-ナフチル基、5-メトキシ -2-ナフチル基、6-メトキシ-2-ナフチル基、1-エト キシ-2-ナフチル基、3-エトキシ-2-ナフチル基、5-エトキシ-2-ナフチル基、6-エトキシ-2-ナフチル 基、2-クロロ-5-キノリル基などを挙げることができ る。好ましい置換又は無置換の多環性芳香族基として1 -ナフチル基、2-ナフチル基、4-インダニル基、5-イ ンダニル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒ ドロナフチル基、キノリル基、ベンゾフリル基、ベンゾ チエニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、

8

ベンゾチアゾリル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、2,3-エチレンジオキシフェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基、4-クロロー1-ナフチル基、2-メチルー1-ナフチル基、4-メチルー1-ナフチル基、2-メトキシ-1-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、1-エトキシ-2-ナフチル基を挙げることができ、中でも1-ナフチル基、2-ナフチル基を挙げることができ、中でも1-ナフチル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基、3,4-エチレンジオキシフェニル基、3,4-エチレンジオキシフェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基が特に好ましい。

【0018】またArで示される水素以外の原子を合計6 個以上有する置換基で置換されたフェニル基における水 素以外の原子を合計6個以上有する置換基としては、例 えばヘキシル基、シクロヘキシル基、ペンチルオキシ 基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シク ロヘキシルオキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ベン ジル基、ベンジルオキシ基、ピペリジノ基(1-ピペリ ジル基)、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピ ペリジル基、ピペラジノ基(1-ピペラジニル基)、2-ピペラジニル基、モルホリノ基、2-モルホリニル基、 3-モルホリニル基、N-メチルピペラジノ基、 t-ブチ ルカルボニルアミノ基を挙げることができる。また、こ れらの置換基で置換されたフェニル基としては、2-へ キシルフェニル基、3-ヘキシルフェニル基、4-ヘキシ 30 ルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シク ロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル 基、2-ベンジルフェニル基、3-ベンジルフェニル基、 4-ベンジルフェニル基、2-ビフェニリル基、3-ビフ ェニリル基、4-ビフェニリル基、2-ペンチルオキシフ ェニル基、3-ペンチルオキシフェニル基、4-ペンチル オキシフェニル基、2-ヘキシルオキシフェニル基、3-ヘキシルオキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニ ル基、2-シクロペンチルオキシフェニル基、3-シクロ ペンチルオキシフェニル基、4-シクロペンチルオキシ フェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシル オキシフェニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニ ル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニ ル基、4-フェノキシフェニル基、2-ピペリジノフェニ ル基、3-ピペリジノフェニル基、4-ピペリジノフェニ ル基、2-ピペラジノフェニル基、3-ピペラジノフェニ ル基、4-ピペラジノフェニル基、2-モルホリノフェニ ル基、3-モルホリノフェニル基、4-モルホリノフェニ 50 ル基、2-N-メチルピペラジノフェニル基、3-N-メチ

ルピペラジノフェニル基、4-N-メチルピペラジノフェ ニル基、2-t-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3 -t-ブチルカルボニルアミノフェニル基、4-t-ブチル カルボニルアミノフェニル基、3-シクロペンチルオキ シ-4-メトキシフェニル基などを挙げることができる。 好ましい水素以外の原子を合計6個以上有する置換基で 置換されたフェニル基としては2-シクロヘキシルフェ ニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキ シルフェニル基、2-ベンジルフェニル基、3-ベンジル 基、3-ビフェニリル基、4-ビフェニリル基、2-シク ロペンチルオキシフェニル基、3-シクロペンチルオキ シフェニル基、4-シクロペンチルオキシフェニル基、 2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシ ルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニ ル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキ シフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、2-フェ

10

ノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェ ノキシフェニル基、2-t-ブチルカルボニルアミノフェ ニル基、3-t-ブチルカルボニルアミノフェニル基、4 -t-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3-シクロペ ンチルオキシ-4-メトキシフェニル基を挙げることがで き、中でも3-シクロヘキシルフェニル基、3-ベンジル フェニル基、3-ビフェニリル基、3-シクロペンチルオ キシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル 基、3-ベンジルオキシフェニル基、3-フェノキシフェ フェニル基、4-ベンジルフェニル基、2-ビフェニリル 10 ニル基、3-t-ブチルカルボニルアミノフェニル基、3 -シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル基が特に 好ましい。

> 【0019】本発明の好ましいクロマン誘導体を具体的 に表1に示す。

[0020]

【表 1 】

No. R ¹ R ² R ³ R ⁴ R ⁵ X Y Ar 1	NT-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	V	77	A
2 H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 1 1 H M M M H H H H H									
3 H H H H H CO 4-Cyanophenyl 4 H H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 5 H H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 6 H H Me Me CO 4-Cyanophenyl 7 H Mc H H H H CO 4-Cyanophenyl 8 H Me H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 9 H Me H H CO 4-Cyanophenyl 10 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 11 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl 13 H Me Me Me Me CO 4									
4 H H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 5 H H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 6 H H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 7 H Me H H H H H CO 4-Cyanophenyl 8 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 1 1 H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 1 1 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 1 1 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 1 1 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 1 <td></td> <td>-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>		-							
5 H H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 6 H H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 7 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl H H Me Me H CO 4-Cyanophenyl H H Me Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl H H Me Me<				-					
6 H H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 7 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 10 H Me H H CO 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 11 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 13 H Me Me Me Me Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 14 H Me Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me M									
7 H Mc H H H H H H H H H H H H H H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 10 H Mc H H CO 4-Cyanophenyl 11 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 11 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 13 H Me		1	-		Me	Me		co	4-Cyanophenyl
8 H Me H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 10 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 11 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl 13 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 14 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOMe CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me H H H H H H H H H H<					Me	Me	COMe		4-Cyanophenyl
9 H Mc H H H COMe CO 4-Cyanophenyl 10 H Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 11 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl 13 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 14 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CH2Ph CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOMe CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H	7		Mc	H		H	н	co	4-Cyanophenyl
10		H	Me	H	H		Me	co	4-Cyanophenyl
11 H Me Me Me H CS 4-Cyanophenyl 12 H Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl 13 H Me Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 14 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOME CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 21	9		Me	H	H	H	COMe	co	4-Cyanophenyl
12 H Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl 13 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 14 H Me Me Me L-Bu CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	10	Н	Me	Me	Me	Me	Н	co	4-Cyanophenyl
13 H Me Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 14 H Me Me Me t-Bu CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOMe CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	11	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	4-Cyanophenyl
14 H Mc Me Me t-Bu CO 4-Cyanophenyl 15 H Me Me Me CH2Ph CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOME CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	12	н	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyanophenyl
15 H Me Me Me Me CH2Ph CO 4-Cyanophenyl 16 H Me Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOMe CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 21 Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H <td< td=""><td>13</td><td>н</td><td>Mc</td><td>Ме</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Me</td><td>င</td><td>4-Cyanophenyl</td></td<>	13	н	Mc	Ме	Me	Me	Me	င	4-Cyanophenyl
16 H Me Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 17 H Me Me Me OCOMe CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 21 Me H H H CO 4-Cyanophenyl 22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H H 26 Me Me H H H H H <td< td=""><td>14</td><td>H</td><td>Mc</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Me</td><td>t-Bu</td><td>СО</td><td>4-Cyanophenyl</td></td<>	14	H	Mc	Me	Me	Me	t-Bu	СО	4-Cyanophenyl
17 H Me Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 18 H Et Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H CO 4-Cyanophenyl 20 Me H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 21 Me H H H COMe CO 4-Cyanophenyl 22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H H H 26 Me Me H H H H H H H H	15	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	СО	4-Cyanophenyl
18 H Et Me Me H CO 4-Cyanophenyl 19 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl H CO 4-Cyanophenyl H H Me H H CO 4-Cyanophenyl H H Me Me CO 4-Cyanophenyl H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	16	H	Me	Me	Me	Me	COMe	co	4-Cyanophenyl
19 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 4-Cyanophenyl 4-Cyanophenyl 22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	17	H	Me	Me	Me	Me	ОСОМе	CO	4-Cyanophenyl
20 Me H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 21 Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H H Me CO 4-Cyanophenyl 26 Me Me H H H Me CO 4-Cyanophenyl	18	Н	Et	Me	Me	Me	н	СО	4-Cyanophenyl
21 Me H H H H COMe CO 4-Cyanophenyl 22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 26 Me Me H H H Me CO 4-Cyanophenyl	19	Me	н	Н	Н	H	н	CO	4-Cyanophenyl
22 Me H Me Me H CO 4-Cyanophenyl 23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 26 Me Me H H H Me CO 4-Cyanophenyl	20	Me	н	H	н	H	Me	СО	4-Cyanophenyl
23 Me H Me Me Me CO 4-Cyanophenyl 24 Me H Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 26 Me Me H H H Me CO 4-Cyanophenyl	21	Me	Н	н	Н	н	СОМе	co	4-Cyanophenyl
24 Me H Me Mc COMe CO 4-Cyanophenyl 25 Me Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 26 Me Me H H H Me CO 4-Cyanophenyl	22	Me	Н	Me	Me	Me	Н	CO	4-Cyanophenyl
25 Me Me H H H H CO 4-Cyanophenyl 26 Me Me H H H Me CO 4-Cyanophenyl	23	Me	Н	Me	Me	Me	Me	CO	4-Cyanophenyl
26 Me Mc H H H Mc CO 4-Cyanophenyl	24	Me	н	Me	Mc	Mc	СОМе	CO	4-Cyanophenyl
	25	Me	Me	н	н	н	н	CO	4-Cyanophenyl
27 Me Me H H H COMe CO 4-Cyanophenyl	26	Me	Me	н	Н	н	Me	CO	4-Cyanophenyl
	27	Mc	Me	н	H	Н	COMe	CO	4-Cyanophenyl
28 Me Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl	28	Me	Mc	Ме	Me	Me	н	co	4-Cyanophenyl
29 Mc Me Me Me Mc H CS 4-Cyanophenyl	29	Mc	Me	Me	Me	Мс	Н	CS	
30 Mc Mc Mc Me Me H CH2 4-Cyanophenyl	30	Me	Me	Mc	Me	Me	H	CH ₂	4-Cyanophenyl
31 Me Me Me Me Me CO 4-Cyanophenyl	31	Me	Me	Me	Me	Me	Me	СО	4-Cyanophenyl
32 Me Me Me Me t-Bu CO 4-Cyanophenyi	32	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu		
33 Me Me Me Me Me CH ₂ Ph CO 4-Cyanophenyl	33	Me	Me	Me	Me	Me			
34 Mc Me Me Me COMe CO 4-Cyanophenyl	34	Me	Me		Me	Me			
35 Mc Me Me Me Mc COEt CO 4-Cyanophenyi	35	Me	Me	Me		Mc		co	
36 Me Et Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl	36	•	Et	Me	Me	Me			
37 Et Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl		Et	Me	Me	_	Мс			
38 Et Me Me Me H CH2 4-Cyanophenyl			Me						
39 CH ₂ Ph Me Me Me Me H CO 4-Cyanophenyl		 		-					
40 CH ₂ Ph Me Me Me H CH ₂ 4-Cyanophenyl		+							

No. R ¹		10							11
42 H H H H H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 43 H H H H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 44 H H H Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 45 H H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 46 H H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 47 H Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 48 H Me H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 49 H Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Bi Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me M H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me	No.	R1	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
43 H H H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 44 H H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 45 H H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 46 H H Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 47 H Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 48 H Me H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 49 H Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me Me OCOMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H M Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me M Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me	41	Н	H	H	н	Н	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
44 H H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 45 H H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 46 H H Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 47 H Me H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 48 H Me H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 49 H Me H H H H COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Bt Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me M H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me M H H H H COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me H Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me H H H H H COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H M H H H COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H M Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H MC Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me H H H H COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me M	42	Н	H	н	Н	H	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
45 H H Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 46 H H H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 47 H Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 48 H Me H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 49 H Me H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Bt Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me M H M H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me H H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me H H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Me	43	Н	H	н	Н	Н	COMe	СО	3-Trifluoromethylphenyl
46 H H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 47 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me <td>44</td> <td>Н</td> <td>Н</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>н</td> <td>CO</td> <td>3-Trifluoromethylphenyl</td>	44	Н	Н	Me	Me	Me	н	CO	3-Trifluoromethylphenyl
46 H H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 47 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me <td>45</td> <td>Н</td> <td>Н</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>co</td> <td>3-Trifluoromethylphenyl</td>	45	Н	Н	Me	Me	Me	Me	co	3-Trifluoromethylphenyl
48 H Me H H H Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H	46	Н	H	Me	Me	Me	COMe	СО	
49 H Me H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 50 H Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl	47	н	Ме	Н	Н	Н	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
50 H Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 51 H Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H H H H H H H H H	48	H	Ме	Н	Н	Н	Ме	CO	3-Trifluoromethylphenyl
51 H Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 52 H Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me L-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H H H H H H <td>49</td> <td>H</td> <td>Ме</td> <td>Н</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>COMe</td> <td>CO</td> <td>3-Trifluoromethylphenyl</td>	49	H	Ме	Н	H	H	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
52 H Me Me Me Me Me CH2 3-Trifluoromethylphenyl 53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H H H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl GO </td <td>50</td> <td>H</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>H</td> <td>CO</td> <td>3-Trifluoromethylphenyl</td>	50	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Trifluoromethylphenyl
53 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 54 H Me Me Me t-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me COOMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me Me	51	H	Мс	Me	Me	Me	H	CS	3-Trifluoromethylphenyl
54 H Me Me Me L-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 55 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	52	H	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Trifluoromethylphenyl
55 H Me Me Me CH2Pb CO 3-Trifluoromethylphenyl 56 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 60 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	53	Н	Ме	Me	Me	Me	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
56 H Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 57 H Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H M M M M M M M M M M M M M M M M M M M M M M M	54	H	Ме	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-Trifluoromethylphenyl
57 H Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 58 H Et Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	55	Н	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Pb	CO	3-Trifluoromethylphenyl
58 H Et Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 59 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H Me	56	H	Me	Mc	Me	Mc	COMe	CO	3-Trifluoromethylphenyl
59 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H<	57	Н	Me	Me	Me	Me	ОСОМе	co	3-Trifluoromethylphenyl
60 Me H H H H H H Mc CO 3-Trifluoromethylphenyl 61 Me H H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Mc Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Mc Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me Me H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me Me Me Me H CO 79 CH ₂ Ph Me	58	Н	Et	Mc	Me	Me	H	co	3-Trifluoromethylphenyl
61 Me H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 62 Me H Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me Me H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me<	59	Me	H	H	Н	Н	н	co	3-Trifluoromethylphenyl
62 Me H Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 63 Me H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Trifluoromethylphenyl 73 Me M	60	Me	H	н	н	H	Me	CO	3-Trifluoromethylphenyl
63 Me H Mc Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 64 Me H Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Me H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 <	61	Me	H	H	Н	Н	COMe	co	3-Trifluoromethylphenyl
64 Me H Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 65 Me Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 1 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 1 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 1 68 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 2 Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 7 Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 7 Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 7 Me Me Me Me Me COBt CO 3-Tri	62	Me	H	Me	Me	Me	H	co	3-Trifluoromethylphenyl
65 Me Me H H H H H CO 3-Trifluoromethylphenyl 66 Me Mc H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Me H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me Me H CH2 79 CH2Ph Me Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	63	Me	Н	Mc	Me	Ме	Me	co	3-Trifluoromethylphenyl
66 Me Me H H H H Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 67 Me Mc H H H H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COME CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Me Me Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me Me H CO 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CH2 79 CH2Ph Me Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	64	Me	H	Мс	Me	Ме	COMe	co	3-Trifluoromethylphenyl
67 Me Me Me Me Me Me H COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 68 Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	65	Me	Ме	H	н	H	н	CO	3-Trifluoromethylphenyl
68 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 69 Me Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me T-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COBt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me Me COBt CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	66	Мс	Με	н	Н	Н	Me	co	3-Trifluoromethylphenyl
69 Me Me Me Me Me Me H CS 3-Trifluoromethylphenyl 70 Me Me Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me t-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COBt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me Me COBt CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	67	Me	Me	H	н	Н	СОМе	co	3-Trifluoromethylphenyl
70 Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 71 Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me t-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	68		Me	Мс	Me	Me	H		
71 Me Me Me Me Me Me CO 3-Trifluoromethylphenyl 72 Me Me Me Me Me LeBu CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	69	Me	Me	Me	Me	Mc		CS	3-Trifluoromethylphenyl
72 Me Me Me Me t-Bu CO 3-Trifluoromethylphenyl 73 Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	70	Me	Mc	Mc	Me	Me	н	CH ₂	
73 Me Me Me Me Me CH2Ph CO 3-Trifluoromethylphenyl 74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl						Me			
74 Me Me Me Me Me COMe CO 3-Trifluoromethylphenyl 75 Me Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	72	Ме	Me	Me	Me	Mc	t-Bu	co	3-Trifluoromethylphenyl
75 Me Me Me Me Me COEt CO 3-Trifluoromethylphenyl 76 Me Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl									3-Trifluoromethylphenyl
76 Me Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 77 Et Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl			Me		Ме	Me			3-Trifluoromethylphenyl
77 Et Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl 78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl		Me			Me	Me	COEt	CO	3-Trifluoromethylphenyl
78 Et Me Me Me Me H CH2 3-Trifluoromethylphenyl 79 CH2Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl	$\overline{}$		Et	Ме	Me	Me	Н	CO	3-Trifluoromethylphenyl
79 CH ₂ Ph Me Me Me Me H CO 3-Trifluoromethylphenyl				-	Me	Me		CO	
	78	Et	Me	Mc	Me	Me	H	CH ₂	
80 CH ₂ Ph Me Me Me H CH ₂ 3-Trifluoromethylphenyl			Me	Me	Me	Me	-		3-Trifluoromethylphenyl
	80	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Trifluoromethylphenyl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
81	Н	Me	Me	Me	Me	H	co	2-Cyanophenyl
82	Me	Me	Me	Me	Me	H	co	2-Cyanophenyl
83	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	2-Cyanophenyl
84	Et	Mc	Me	Me	Me	н	CO	2-Cyanophenyl
85	Н	Me	Me	Me	Me	H	00	3-Cyanophenyl
86	Me	Me	Me	Me	Me	н	co	3-Cyanophenyl
87	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	3-Cyanophenyl
88	Et	Me	Me	Me	Me	н	CO	3-Cyanophenyi
89	H	Me			Me	Н	co	2-Carboxyphenyl
			Me	Me		-	co	
90	Me	Me	Me	Me	Me	H		2-Carboxyphenyl
91	Me	Me	Мв	Me	Me	H	CH ₂	2-Carboxyphenyl
92	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Carboxyphenyl
93	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carboxyphenyl
94	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Carboxyphenyl
95	Mc	Ме	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Carboxyphenyl
96	Et	Mc	Me	Me	Me	H	CO	3-Carboxyphenyl
97	H	Me	Me	Me	Me	н	СО	4-Carboxyphenyl
98	Me	Me	Me	Me	Me	н	co	4-Carboxyphenyl
99	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	4-Carboxyphenyl
100	Et	Mc	Mc	Mc	Mc	н	CO	4-Carboxyphenyl
101	H	Me	Mc	Mc	Me	Н	CO	2-Ethoxycarbonylphenyl
102	Me	Me	Me	Me	Me	н	CO	2-Ethoxycarbonylphenyl
103	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	2-Ethoxycarbonylphenyi
104	Et	Me	Me	Me	Ме	Н	co	2-Ethoxycarbonylphenyl
105	H	Me	Me	Me	Me	H	co	3-Ethoxycarbonylphenyl
106	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Ethoxycarbonylphenyl
107	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Ethoxycarbonylphenyl
108	Et	Me	Me	Me	Me	Н	co	3-Ethoxycarbonylphenyl
109	Н	Me	Me	Me	Me	H	co	4-Ethoxycarbonylphenyl
110	Me	Me	Me	Me	Mc	H	co	4-Ethoxycarbonylphenyl
111	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Ethoxycarbonylphenyl
112	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	4-Ethoxycarbonylphenyl
113	H	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2-Carbamoylphenyl
114	Me	Mc	Me	Me	Mc	H	СО	2-Carbamoylphenyl
115	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	2-Carbamoylphenyl
116	Et	Me	Me	Мв	Me	H	co	2-Carbamoylphenyi
117	Н	Me	Me	Me	Me	н	CO	3-Carbamoylphenyi
118	Me	Me	Me.	Me	Me	н	CO	3-Carbamoylphenyl
119	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	3-Carbamoylphenyl
120	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	3-Carbamoylphenyl

No. R ¹ R ² R ³ R ⁴ R ³ X Y Ar 121 H Mc Mc Mc Mc H CO 4-Carbamoylphenyl 122 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 4-Carbamoylphenyl 123 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 4-Carbamoylphenyl 124 Et Mc Mc Mc Mc H CO 4-Carbamoylphenyl 125 H Mc Mc Mc Mc H CO 4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl 126 Mc Mc Mc Mc H CO 4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl 127 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl 128 Et Mc Mc Mc Mc H CO 4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl 129 H Mc Mc Mc H CO 2-Acetylphenyl 130 Mc Mc Mc Mc H CO 2-Acetylphenyl 131 Mc Mc Mc Mc H CO 2-Acetylphenyl 132 Et Mc Mc Mc H CO 2-Acetylphenyl 133 H Mc Mc Mc Mc H CO 2-Acetylphenyl 134 Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 135 Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 136 Et Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 137 H Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 138 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 139 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 130 Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 131 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 132 Et Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 133 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 134 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 135 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 136 Et Mc Mc Mc Mc H CO 3-Acetylphenyl 137 H Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 140 Et Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 141 H Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 142 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 143 Mc Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Mc Mc Mc Mc H CO 3-Benzoylphenyl 146 Mc					·				
122 Me Me Me Me Me Me Me	No.	R1	R ²	R³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
123 Me Me Me Me Me Me Me H CH2	121	н	Me	Me	Me	Me	H	co	4-Carbamoyiphenyi
124 Et Me Me Me Me Me H CO	122	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CO	4-Carbamoylphenyl
125	123	Me	Me	Me	Me	Мс	H	CH ₂	4-Carbamoylphenyl
126 Me Me Me Me Me Me Me M	124	Et	Me	Me	Ме	Ме	H	СО	4-Carbamoylphenyl
126 Me Me Me Me Me Me Me M	125	Н	Me	Me	Me	Ме	H	СО	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
128	126	Me	Mc	Ме	Me	Me	H	СО	
129	127	Me	Me	Ме	Me	Me	H	CH ₂	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
129 H Me Me Me Me H CO 2-Acetylphenyl 130 Me Me Me Me Me H CO 2-Acetylphenyl 131 Me Me Me Me H CH ₂ 2-Acetylphenyl 132 Et Me Me Me H CO 2-Acetylphenyl 133 H Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 134 Ma Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 135 Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 136 Et Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 137 H Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 138 Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 139 Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 140 Et Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 141 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 146 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Mc Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 155 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 156 Et Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 157 H Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl	128	Et	Me	Me	Me	Me	H	СО	4-N,N-Dimethylcarbamoylphenyl
131 Me Me Me Me Me H CH2 2-Acetylphenyl 132 Et Me Me Me Me H CO 2-Acetylphenyl 133 H Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 134 Me Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 135 Me Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 135 Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 136 Et Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 137 H Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 138 Me Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 139 Me Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 140 Et Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 141 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Mc Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 155 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me CH2 3-Tetrazolylphenyl	129	н	Me	Me	Me	Me	H	СО	1
132 Ek Me Me Me Me H CO 2-Acctylphenyl 133 H Me Me Me Me H CO 3-Acctylphenyl 134 Me Me Me Me Me H CO 3-Acctylphenyl 135 Me Me Me Me Me H CO 3-Acctylphenyl 136 Et Me Me Me Me H CO 3-Acctylphenyl 137 H Me Me Me Me H CO 4-Acctylphenyl 138 Me Me Me Me Me H CO 4-Acctylphenyl 139 Me Me Me Me Me H CO 4-Acctylphenyl 140 Et Me Me Me Me H CO 4-Acctylphenyl 141 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 146 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Mc Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 155 Me Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 156 Et Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 158 Me Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 1	130	Me	Me	Me	Me	Me	H	co	2-Acetylphenyl
133	131	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH₂	2-Acetylphenyl
134 Ma Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 135 Me Me Me Me H CH2 3-Acetylphenyl 136 Et Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 137 H Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 138 Me Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 139 Me Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 140 Et Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 141 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 158 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me Me C	132	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	
134 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 135 Me Me Me Me Me H CH2 3-Acetylphenyl 136 Bt Me Me Me Me H CO 3-Acetylphenyl 137 H Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 138 Me Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 139 Me Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 140 Bt Me Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 141 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Bt Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 146 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl	133	H	Ме	Me	Me	Me	Н	co	3-Acetylphenyl
136	134	Me	Me	Me	Ме	Me	н	co	
137	135	Mc	Me	Me	Me	Me	н	CH₂	3-Acetylphenyl
138 Me Mc Mc Me Me H CO	136	Et	Me	Ме	Me	Me	Н	co	3-Acetylphenyl
139 Me Me Me Me Me Me H CH2	137	H	Мe	Me	Me	Me	н	co	4-Acetylphenyl
140 Et Me Me Me H CO 4-Acetylphenyl 141 H Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 145 H Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me	138	Me	Me	Me	Me	Me	н	СО	4-Acetylphenyl
141 H Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 142 Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 143 Me Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 144 Et Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 150 Mc Me Me Me <td>139</td> <td>Me</td> <td>Mc</td> <td>Mc</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>н</td> <td>CH₂</td> <td>4-Acetylphenyl</td>	139	Me	Mc	Mc	Me	Me	н	CH ₂	4-Acetylphenyl
142 Me	140	Et	Me	Me	Me	Me	н	СО	4-Acetylphenyl
143 Me Me Me Me Me H CH2 3-Benzoylphenyl 144 Bt Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 <td< td=""><td>141</td><td>H</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Mc</td><td>H</td><td>СО</td><td>3-Benzoylphenyl</td></td<>	141	H	Me	Me	Me	Mc	H	СО	3-Benzoylphenyl
144 Bt Me Me Me H CO 3-Benzoylphenyl 145 H Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me	142	Me	Me	Me	Me	Me	н	co	3-Benzoylphenyl
145 H Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 146 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 <td>143</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Н</td> <td>CH₂</td> <td>3-Benzoylphenyi</td>	143	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Benzoylphenyi
146 Me Me Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 147 Me Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl <t< td=""><td>144</td><td>Et</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Me</td><td>H</td><td>co</td><td>3-Benzoylphenyl</td></t<>	144	Et	Me	Me	Me	Me	H	co	3-Benzoylphenyl
147 Me Me Me Me H CH2 2-Trifluoromethylphenyl 148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 155 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me<	145	н	Me	Мв	Me	Me	н	со	2-Trifluoromethylphenyl
148 Et Me Me Me H CO 2-Trifluoromethylphenyl 149 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me	146	Mc	Me	Me	Me	Me	H	СО	2-Trifluoromethylphenyl
149 H Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 150 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158	147	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Trifluoromethylphenyl
150 Mc Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 151 Me Me Me Me H CH2 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl	148	Et	Me	Me	Me	Me	н	CO	2-Trifluoromethylphenyl
151 Me Me Me Me Me Me H CH2 4-Trifluoromethylphenyl 152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 154 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH2 3-Tetrazolylphenyl	149	н	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Trifluoromethylphenyl
152 Et Me Me Me H CO 4-Trifluoromethylphenyl 153 H Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 154 Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me H CH2 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH2 3-Tetrazolylphenyl	150	Me	Me	Me	Me	Me	н	co	4-Trifluoromethylphenyl
153 H Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 154 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 155 Me Me Me Me Me H CH2 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl	151	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	4-Trifluoromethylphenyl
154 Me Me Me Me Me H CO 4-Methanesulfonyiphenyl 155 Me Me Me Me H CH ₂ 4-Methanesulfonyiphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonyiphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH ₂ 3-Tetrazolylphenyl	152		Me	Me	Me	Me	Н	co	4-Trifluoromethylphenyl
155 Me Me Me Me H CH2 4-Methanesulfonylphenyl 156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH2 3-Tetrazolylphenyl		H	Me	Me	Ме	Me	H	co	4-Methanesulfonylphenyl
156 Et Me Me Me H CO 4-Methanesulfonylphenyl 157 H Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH2 3-Tetrazolylphenyl	154	Me	Ме	Ме	Me	Ме	н	CO	4-Methanesulfonylphenyl
157 H Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH2 3-Tetrazolylphenyl	155	Me	Me	Me	Me	Мс	Н	CH ₂	4-Methanesulfonylphenyl
158 Me Me Me Me H CO 3-Tetrazolylphenyl 159 Me Me Me Me H CH2 3-Tetrazolylphenyl	156		Me	Me	Me	Me	н	co	4-Methanesulfonylphenyl
159 Me Me Me Me H CH ₂ 3-Tetrazolylphenyl	157	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Tetrazolylphenyl
159 Me Me Me Me Me H CH ₂ 3-Tetrazolylphenyl	158	Me	Me	Me	Mc	Me	H	СО	3-Tetrazolylphenyl
	159	Mc	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	
	160	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	3-Tetrazolylphenyl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
161	H	н	н	н	H	н	СО	3-Pyridyl
162	Н	Н	н	Н	Н	Me	CO	3-Pyridyl
163	Н	н	н	H	Н	СОМе	CO	3-Pyridyl
164	н	н	Me	Me	Me	н	co	3-Pyridyl
165	н	Н	Me	Me	Me	Me	со	3-Pyridyl
166	н	Н	Me	Me	Me	СОМе	СО	3-Pyridyl
167	Н	Me	Н	Н	н	Н	co	3-Pyridyl
168	Н	Me	Н	Н	Н	Me	co	3-Pyridyl
169	Н	Me	Н	Н	н	СОМе	CO	3-Pyridyl
170	Н	Me	Me	Me	Мe	H	СО	3-Pyridyl
171	н	Me	Me	Me	Me	Н	CS	3-Pyridyl
172	н	Me	Me	Me	Me	H	CH₂	3-Pyridyl
173	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Pyridyl
174	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	co	3-Pyridyl
175	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	СО	3-Pyridyl
176	Н	Me	Me	Me	Me	COMe	CO	3-Pyridyl
177	Н	Me	Me	Me	Me	ОСОМе	CO	3-Pyridyl
178	н	Et	Ме	Mc	Me	Н	СО	3-Pyridyl
179	Me	Н	H	н	н	Н	CO	3-Pyridyl
180	Me	Н	H	н	H	Mc	CO	3-Pyridyl
181	Me	H	H	н	н	COMe	CO	3-Pyridyl
182	Me	H	Me	Me	Me	H	co	3-Pyridyl
183	Me	H	Mc	Mc	Me	Me	CO	3-Pyridyl
184	Me	H	Me	Mc	Мс	СОМе	CO	3-Pyridyl
185	Me	Me	H	H	Н	Н	co	3-Pyridyl
186	Me	Ме	H	Н	H	Me	co	3-Pyridyl
187	Me	Мс	H	H	H	COMe	co	3-Pyridyl
188	Mc	Mc	Мс	Me	Ме	H	co	3-Pyridyl
189	Me	Me	Me	Me	Με	H	CS	3-Pyridyl
190	Ме	Me	Me	Me	Ме	Н	CH ₂	3-Pyridyl
191	Ме	Me	Me	Me	Мє	Ме	co	3-Pyridyl
192	Ме	Me	Ме	Me	Me	t-Bu	CO	3-Pyridyl
193	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Pyridyl
194	Me	Ме	Me	Ме	Me	СОМе	co	3-Pyridyl
195	Мс	Me	Me	Me	Me	COEt	CO	3-Pyridyt
196	Me	Et	Me	Me	Me	н	co	3-Pyridyl
197	Et	Me	Me	Me	Me	H	со	3-Pyridyl
198	Et	Me	Me	Ме	Me	H	CH₂	3-Pyridyl
199	CH₂Pħ	Me	Me	Me	Me	н	CO	3-Pyridyl
200	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Pyridyl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
201	H	Н	н	Н	Н	н	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
202	H	Н	н	Н	H	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
203	Н	Н	н	н	Н	COMe	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
204	н	Н	Me	Me	Me	н	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
205	_ H	Н	Me	Me	Me	Me	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
206	H	H	Me	Me	Me	COMe	СО	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
207	H	Me	Н	H	Н	H	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
208	H	Me	Н	Н	н	Me	СО	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
209	н	Me	H	H	Н	СОМе	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
210	H	Me	Me	Me	Me	H	СО	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
211	H	Me	Me	Me	Me	Н	CS	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
212	H	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
213	H	Me	Me	Me	Me	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
214	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
215	H	Me	Me	Me	Με	CH ₂ Ph	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
216	H	Me	Me	Me	Me	СОМе	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
217	H	Me	Me	Me	Me	ОСОМе	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
218	H	Et	Mc	Me	Me	H	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
219	Me	Н	н	н	н	Н	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
220	Me	н	H	H	H	Me	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
221	Me	H	Н	Н	н	СОМе	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
222	Me	н	Me	Mc	Ме	H	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
223	Me	н	Me	Me	Me	Mc	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
224	Me	Н	Мс	Me	Мс	СОМе	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
225	Me	Mc	Н	н	H	Н	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
226	Me	Me	Н	H	Н	Me	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
227	Me	Мс	H	Н	H	COMe	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
228	Me	Мс	Мс	Me	Ме	H	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
229	Me	Me	Me	Mc	Me	H	CS	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
230	Me	Мс	Мс	Me	Ме	Н	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
231	Me	Мс	Me	Me	Me	Ме	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
232	Me	Me	Мс	Mc	Me	t-Bu	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
233	Me	Ме	Me	Me	Me	CH₂Ph	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
234	Me	Ме	Me	Me	Me	COMe	co	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
235	Me	Me	Me	Me	Me	COBt	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
236	Me	Et	Ме	Me	Me	Н	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
237	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
238	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
239	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl
240	СН₂РЪ	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	2,6-Dimethoxy-3-pyridyl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
241	н	Me	Me	Me	Mc	Н	CO	2-Pyridyl
242	Me	Me	Мс	Me	Me	H	co	2-Pyridyl
243	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	2-Pyridyl
244	Et	Me	Ме	Me	Me	Н	СО	2-Pyridyl
245	н	Me	Me	Me	Me	H	СО	4-Pyridyl
246	Ме	Me	Me	Me	Me	Н	СО	4-Pyridyl
247	Ме	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	4-Pyridyl
248	Et	Me	Me	Me	Me	Н	СО	4-Pyridyl
249	н	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2-Chloro-3-pyridyl
250	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2-Chloro-3-pyridyl
251	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Chloro-3-pyridyl
252	Et	Me	Me	Me	Me	Н	co	2-Chloro-3-pyridyl
253	H_	Mc	Me	Me	Me	H	œ	6-Chloro-3-pyridyl
254	Me	Mc	Me	Me	Me	H	CO	6-Chloro-3-pyridyl
255	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	6-Chloro-3-pyridyl
256	Bt	Me	Me	Me	Me	Н	co	6-Chloro-3-pyridyl
257	H	Мс	Me	Me	Me	Н	co	2-Methoxy-3-pyridyl
258	Me	Me	Me	Me	Me	H	œ	2-Methoxy-3-pyridyl
259	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Methoxy-3-pyridyl
260	Et	Me	Mo	Me	Me	H	co	2-Methoxy-3-pyridy1
261	H	Me	Me	Me	Me	H	co	6-Methoxy-3-pyridyl
262	Me	Me	Me	Мс	Me	Н	co	6-Methoxy-3-pyridyl
263	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	6-Methoxy-3-pyridyl
264	Et	Me	Мв	Me	Me	H	CO	6-Methoxy-3-pyridyl
265	H	Me	Me	Me	Me	H	co	2,6-Dichlaro-3-pyridyl
266	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,6-Dichloro-3-pyridyl
267	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	2,6-Dichloro-3-pyridyl
268	Et	Me	Me	Me	Me	H	co	2,6-Dichloro-3-pyridyl
269	H	Me	Me_	Me	Me	H	co	5-Pyrimidinyl
270	Me	Me	Me	Me	Me	н	co	5-Pyrimidinyl
271	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	5-Pyrimidinyl
272	Et	Me	Mc	Me	Mc	H	co	5-Pyrimidinyl
273	Ħ	Ме	Me	Me	Me	H	СО	2-Pyridon-5-yl
274	Me	Me	Me	Me	Me	н	CO	2-Pyridon-5-yl
275	Me	Мс	Me	Me	Me	Н	CH ₂	2-Pyridon-5-yl
276	Et	Me	Mc	Me	Me	Н	CO	2-Pyridon-5-yl
277	H	Me	Me	Me	Me	H	co	N-Methyl-2-pyridon-5-yl
278	Me	Ме	Me	Ме	Me	H	co	N-Methyl-2-pyridon-5-yl
279	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	N-Methyl-2-pyridon-5-yl
280	Et	Ме	Me	Me	Me	H	СО	N-Methyl-2-pyridon-5-yl

281 H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 286 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 287 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl H					-				
282 H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 286 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 287 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 291 H Me Me Me Me Me H CO	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	
283 H H H H H CO 1-Naphthyl 284 H H Me Me H CO 1-Naphthyl 285 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 286 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 287 H Me H H H H H CO 1-Naphthyl 288 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 291 H Me Me Me Me Me H CH2 1-Naphthyl 1-Naphthyl 1-Nap	281	Н	Н	H	H	H	H	CO	1-Naphthyl_
284 H H Mc Me H CO 1-Naphthyl 285 H H Mc Me Me CO 1-Naphthyl 286 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 287 H Me H H H H H CO 1-Naphthyl 288 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 290 H Me Me Me H CO 1-Naphthyl 291 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 293 H Me Me Me Me Me	282	H	Н	H	Н	H		CO	1-Naphthyl
285 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 286 H H Me Me Me CO 1-Naphthyl 287 H Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 1-Naphthyl 1-Naphthyl 1-Naphthyl 1-Naphthyl 1-Naphthyl 292 H Me	283	H	H	H	Н	H	COMe	co	1-Naphthyl
286 H H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 287 H Mc H H H H H CO 1-Naphthyl 288 H Me H H H Me CO 1-Naphthyl 289 H Me H H CO 1-Naphthyl 290 H Me Me Me H CO 1-Naphthyl 291 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 291 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me Me CH2 CH2 1-Naphthyl 292 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me COMe	284	H	H	Mc	Me	Мc	Н	CO	1-Naphthyl
287 H Mc H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 1	285	н	н	Мс	Me	Мс	Me	CO	1-Naphthyl
288 H Me H H H H H H H H H CO 1-Naphthyl 289 H Me H H H CO 1-Naphthyl 290 H Me Me Me H CO 1-Naphthyl 291 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me H CH2 1-Naphthyl 293 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 294 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CH2Ph CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me Me OCOMe CO 1-Naphthyl 299 Me H <td< td=""><td>286</td><td>н</td><td>H</td><td>Me</td><td>Me</td><td>Me</td><td>СОМе</td><td>co</td><td>1-Naphthyl</td></td<>	286	н	H	Me	Me	Me	СОМе	co	1-Naphthyl
289 H Me H H H CO I-Naphthyl 290 H Me Me Me H CO I-Naphthyl 291 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me H CH2 1-Naphthyl 293 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 294 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me OCOMe CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me Me H H H H H	287	Н	Мс	H	Н	H	H	CO	1-Naphthyl
290 H Me Me Me H CO I-Naphthyl 291 H Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me H CH2 1-Naphthyl 293 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 294 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me OCOMe CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H	288	н	Me	H	Н	H	Me	CO	1-Naphthyl
291 H Me Me Me Me H CS 1-Naphthyl 292 H Me Me Me H CH2 1-Naphthyl 293 H Me Me Me Me CO 1-Naphthyl 294 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me OCOME CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	289	H	Mc	H	Н	H	COMe	CO	1-Naphthyl
292 H Me Me Me H CH2 1-Naphthyl 293 H Me Me Me Me CO 1-Naphthyl 294 H Me Me Me t-Bu CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me OCOME CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H <td>290</td> <td>Н</td> <td>Me</td> <td>Мс</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>H</td> <td>CO</td> <td>I-Naphthyl</td>	290	Н	Me	Мс	Me	Me	H	CO	I-Naphthyl
293 H Me Me Me Me CO 1-Naphthyl 294 H Me Me Me t-Bu CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me OCOME CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H </td <td>291</td> <td>H</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>Me</td> <td>H</td> <td>CS</td> <td>1-Naphthyl</td>	291	H	Me	Me	Me	Me	H	CS	1-Naphthyl
294 H Me Me Me t-Bu CO 1-Naphthyl 295 H Me Me Me CH2Ph CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me OCOMe CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	292	Н	Me	Me	Me	Мс	H	CH ₂	1-Naphthyl
295 H Me Me Me CH2Ph CO 1-Naphthyl 296 H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me COOMe CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H CO 1-Naphthyl 300 Me H H H H Me CO 1-Naphthyl 301 Me H H H H CO 1-Naphthyl 302 Me H Me Me H CO 1-Naphthyl 303 Mc H Me Me Me CO 1-Naphthyl 304 Me H Me Me COMe CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H <	293	Н	Me	Me	Me	Me	Me	CO	1-Naphthyl
296 H Me Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 297 H Me Me Me CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H CO 1-Naphthyl 300 Me H H H H Me CO 1-Naphthyl 301 Me H H H CO 1-Naphthyl 302 Me H Me Me H CO 1-Naphthyl 303 Me H Me Me Me CO 1-Naphthyl 304 Me H Me Me CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H H H	294	H	Me	Me	Me	Me	t-Bu	co	1-Naphthyl
297 H Me Me Me Me CO 1-Naphthyl 298 H Et Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	295	H	Me	Me	Me	Me	CH₂Ph	CO	1-Naphthyl
298 H Et Me Me H CO 1-Naphthyl 299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	296	Н	Me	Me	Me	Me	СОМе	co	1-Naphthyl
299 Me H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H H	297	Н	Me	Me	Me	Mc	ОСОМе	CO	1-Naphthyl
300 Me H H H H Me CO 1-Naphthyl 301 Me H H H H COMe CO 1-Naphthyl 302 Me H Me Me H CO 1-Naphthyl 303 Me H Me Me CO 1-Naphthyl 304 Me H Me Me COMe CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H H H CO 1-Naphthyl	298	H	Et	Me	Me	Me	Н	co	1-Naphthyl
301 Me H H H COMe CO 1-Naphthyl 302 Me H Me Me H CO 1-Naphthyl 303 Me H Me Me Me CO 1-Naphthyl 304 Me H Me Me COMe CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H H CO 1-Naphthyl	299	Me	H	H	H	Н	Н	CO	1-Naphthyl
302 Me H Me Me H CO 1-Naphthyl 303 Me H Me Me Me CO 1-Naphthyl 304 Me H Me Me COMe CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H H CO 1-Naphthyl	300	Mc	H	H	Н	H_	Me	co	1-Naphthyl
303 Me H Me Me Me CO 1-Naphthyl 304 Me H Me Me COMe CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H H CO 1-Naphthyl	301	Me	H	H	H	H	СОМе	co	1-Naphthyl
304 Me H Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl 305 Me Me H H H H CO 1-Naphthyl	302	Me	Н	Me	Me	Me	Н	co	1-Naphthyi
305 Me Me H H H H CO 1-Naphthyl	303	Mc	Н	Me	Me	Me	Me	co	1-Naphthyi
	304	Me	H	Me	Me	Me	COMe	co	1-Naphthyl
206 36 36 37 37 37	305	Me	Me	H	Н	н	Н	CO	1-Naphthyl
SUO ME ME H H H ME CO 1-Naphthyl	306	Me	Me	H	Н	н	Me	CO	1-Naphthyl
307 Me Me H H H COMe CO 1-Naphthyl	307	Me	Me	н	H	H	COMe	CO	1-Naphthyl
308 Me Me Me Me H CO 1-Naphthyl	308	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyl
309 Me Me Me Me Me H CS 1-Naphthyl	309	Me	Me	Me	Me	Me	H	CS	1-Naphthyl
310 Me Me Me Me H CH ₂ 1-Naphthyl	310	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	1-Naphthyl
311 Me Me Me Me Me CO 1-Naphthyl	311	Me	Mc	Mc	Me	Ме	Me	СО	1-Naphthyl
312 Me Me Me Me Me t-Bn CO 1-Naphthyl	312	Me	Me	Mc	Me	Mc	t-Bu	CO	1-Naphthyl
313 Me Me Me Me CH ₂ Ph CO 1-Naphthyl	313	Mc	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	1-Naphthyl
314 Me Me Me Me COMe CO 1-Naphthyl	314	Mc	Mc	Me	Mc	Me	COMe	CO	
315 Me Me Me Me Me COEt CO 1-Naphthyl	315	Me	Me	Мс	Mc	Мс	COE	CO	1-Naphthyl
316 Me Et Me Me Me H CO 1-Naphthyl	316	Me	Et	Me	Me	Mc	Н	CO	1-Naphthyl
317 Et Me Me Me Me H CO 1-Naphthyl	317	Et	Me	Мс	Me	Me	Н	CO	1-Naphthyl
318 Et Me Me Me H CH ₂ 1-Naphthyl	318	Et	Me	Мс	Me	Me	Н	CH ₂	1-Naphthyl
319 CH ₂ Ph Me Me Me Me H CO 1-Naphthyl	319	CH ₂ Ph	Мс	Me	Me	Me	H	CO	1-Naphthyi
320 CH ₂ Ph Me Me Me Me H CH ₂ 1-Naphthyi	320	CH ₂ Ph	Me	Ме	Me	Me	Н	CH₂	1-Naphthyl

								
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
321	Н	H	н	Н	H	H	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
322	H	H	H	Н	H	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
323	Н	H	н	н	н	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
324	Н	H	Me	Me	Me	Н	СО	3,4-Methylenedioxyphenyl
325	H	Н	Me	Mc	Me	Mc	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
326	H	Н	Me	Me	Me	СОМе	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
327	H	Me	H	H	Н	H	СО	3,4-Methylenedioxyphenyl
328	Н	Me	Н	Н	н	Me	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
329	Н	Me	Н	н	н	COMe	со	3,4-Methylenedioxyphenyl
330	Н	Me	Me	Mc	Me	н	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
331	Н	Me	Me	Me	Me	Н	CS	3,4-Methylenedioxyphenyl
332	Н	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
333	Н	Me	Me	Me	Me	Me	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
334	Н	Me	Me	Мв	Me	t-Bu	СО	3,4-Methylenedioxyphenyl
335	н	Me	Me	Mc	Me	CH₂Pħ	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
336	Н	Me	Ме	Me	Me	COMe	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
337	Н	Me	Me	Me	Me	ОСОМе	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
338	H	Et	Me	Me	Me	H	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
339	Me	н	Н	н	н	Н	СО	3,4-Methylenedioxyphenyl
340	Me	Н	Н	н	н	Me	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
341	Me	н	Н	H	н	СОМе	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
342	Me	н	Me	Me	Me	н	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
343	Mc	H	Me	Me	Me	Mc	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
344	Me	н	Me	Me	Me	COMe	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
345	Me	Mc	Н	H	н	Н	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
346	Me	Mc	H	Н	н	Mc	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
347	Me	Me	H	н	н	COMe	СО	3,4-Methylenedioxyphenyl
348	Mc	Me	Me	Ме	Mc	н	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
349	Me	Me	Ме	Me	Me	Н	CS	3,4-Methylenedioxyphenyl
350	Me	Mc	Мс	Me	Ме	Н	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
351	Мс	Me	Ме	Mc	Me	Me	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
352	Me	Ме	Мс	Me	Me	t-Bu	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
353	Ме	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
354	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
355	Me	Me	Me	Mc	Me	COEt	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
356	Me	Et	Ме	Me	Me	н	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
357	Et	Me	Me	Me	Me	н	co	3,4-Methylenedioxyphenyl
358	Et	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
359	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	Н	CO	3,4-Methylenedioxyphenyl
360	CH _z Ph	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	3,4-Methylenedioxyphenyl
							·	

29

.

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	Ar
361	н	Me	Me	Me	Mc	Н	CO	2-Naphthyl
362	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Naphthyl
363	Мe	Me	Me	Me	Mc	H	CH ₂	2-Naphthyl
364	Et	Me	Me	Me	Me	н	co	2-Naphthyl
365	н	Me	Me	Me	Me	н	CO	2,3-Methylenedioxyphenyl
366	Me	Me	Me	Me	Mc	н	CO	2,3-Methylenedioxyphenyl
367	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	2,3-Methylenedioxyphenyl
368	Et	Me	Mc	Me	Mc	Н	CO	2,3-Methylenedioxyphenyl
369	Н	Me	Me	Me	Me	H	СО	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
370	Me	Me	Me	Me	Me	Н	co	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
371	Me	Me	Мв	Me	Mc	H	CH ₂	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
372	Et	Me	Me	Me	Me	H	co	5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl
373	Н	Me	Me	Me	Mc	н	co	4-Indanyl
374	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Indanyl
375	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	4-Indanyl
376	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Indanyl
377	Н	Me	Me	Me	Me	н	СО	5-Indanyl
378	Me	Me	Mc	Me	Me	Н	co	5-Indanyl
379	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	5-Indanyl
380	Et	Me	Me	Mc	Me	н	CO	5-Indanyl
381	Н	Me	Me	Me	Me	н	co	4-Fluoro-1-naphthyl
382	Me	Me	Me	Me	Me	Н	co	4-Fluoro-1-naphthyl
383	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CJH ₂	4-Fluoro-1-naphthyl
384	Et	Me	Me	Me	Me	Н	co	4-Fluoro-1-naphthyl
385	Н	Me	Me	Me	Me	Н	CO	6-Benzothiazolyl
386	Me	Me	Me	Me	Me	Н	СО	6-Benzothiazolyl
387	Mc	Me	Me	Мс	Me	н	CIH ₂	6-Benzothiazolyl
388	Et	Me	Me	Me	Me	H	CO	6-Benzothiazolyl
389	H	Me	Me	Me	Me	н	СО	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
390	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
391	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
392	Et	Me	Me	Me	Me	н	СО	1-Oxo-2-oxaindan-5-yl
393	H	Me	Με	Me	Me	H	СО	3,4-Ethylenedioxyphenyl
394	Me	Me	Me	Me	Mo	H	co	3,4-Ethylenedioxyphenyl
395	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3,4-Ethylenedioxyphenyl
396	Et	Ме	Me	Me	Me	H	CO	3,4-Ethylenedioxyphenyl
397	Н	Me	Me	Me	Me	H	CO	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl
398	Me	Me	Me	Me	Me	H	co	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl
399	Με	Mc	Me	Me	Me	H	CH ₂	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl
400	Et	Me	Me	Me	Me	Н	СО	2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	х	Y	Ar
401	Н	Н	H	н	н	Н	CO	3-Benzyloxyphenyl
402	Н	н	н	Н	Н	Me	CO	3-Benzyloxyphenyl
403	H	н	Н	Н	н	СОМе	CO	3-Benzyloxyphenyl
404	В	н	Me	Me	Me	Н	СО	3-Benzyloxyphenyl
405	Н	н	Mc	Me	Me	Me	CO	3-Benzyloxyphenyl
406	Н	Н	Me	Me	Me	COMe	СО	3-Benzyloxyphenyl
407	Н	Me	H	H	Н	H	СО	3-Benzyloxyphenyl
408	Н	Me	н	H	н	Ме	СО	3-Benzyloxyphenyl
409	Н	Me	H	Н	Н	COMe	CO	3-Benzyloxyphenyl
410	Н	Me	Me	Me	Me	Н	CO	3-Benzyloxyphenyl
411	н	Me	Me	Me	Me	Н	CS	3-Benzyloxyphenyl
412	н	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Benzyloxyphenyl
413	Н	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Benzyloxyphenyl
414	Н	Mc	Me	Me	Me	t-Bu	СО	3-Benzyloxyphenyl
415	Н	Me	Me	Me	Me	CH₂Ph	СО	3-Benzyloxyphenyl
416	Н	Me	Ме	Me	Me	COMe	СО	3-Benzyloxyphenyl
417	Н	Me	Me	Me	·Me	ОСОМе	CO	3-Benzyloxyphenyl
418	H	Et	Ме	Me	Me	Н	CO	3-Benzyloxyphenyl
419	Me	H	Н	Н	Н	Н	co	3-Benzyloxyphenyl
420	Me	H	Н	Н	н	Me	CO	3-Benzyloxyphenyl
421	Me	H	Н	Н	Н	СОМе	CO	3-Benzyloxyphenyl
422	Me	H	Me	Me	Мс	H	CO	3-Benzyloxyphenyl
423	Me	H	Me	Me	Me	Mc	CO	3-Benzyloxyphenyl
424	Me	H	Me	Με	Me	COMe	CO	3-Benzyloxyphenyl
425	Me	Me	H	Н	Н	H	CO	3-Benzyloxyphenyl
426	Me	Me	Н	H	н	Mc	co	3-Benzyloxyphenyl
427	Me	Me	Н	н	H	COMe	CO	3-Benzyloxyphenyl
428	Me	Me	Мс	Mc	Ме	H	co	3-Benzyloxyphenyl
429	Me	Me	Ме	Me	Me	H	CS	3-Benzyloxyphenyl
430	Ме	Me	Мс	Me	Me	Н	CH ₂	3-Benzyloxyphenyl
431	Mc	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-Benzyloxyphenyl
432	Me	Ме	Мe	Me	Me	t-Bu	СО	3-Benzyloxyphenyl
433	Mc	Me	Mc	Me	Me	CH ₂ Ph	CO	3-Benzyloxyphenyl
434	Me	Me	Мс	Me	Ме	СОМе	co	3-Benzyloxyphenyl
435	Ме	Me	Ме	Me	Me	COEt	co	3-Benzyloxyphenyl
436	Ме	Et	Me	Me	Me	н	co	3-Benzyloxyphenyl
437	Et	Me	Me	Me	Me	Н	СО	3-Benzyloxyphenyl
438	Et	Ме	Me	Me	Me	H	CH₂	3-Benzyloxyphenyl
439	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	co	3-Benzyloxyphenyl
440	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Benzyloxyphenyl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Х	Y	Ar	
441	н	Н	H	Н	н	Н	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
442	H	Н	н	Н	Н	Me	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
443	Н	H	H	Н	Н	СОМе	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
444	Н	H	Me	Me	Me	Н	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
445	H	H	Me	Me	Me	Ме	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
446	Н	H	Me	Me	Me	СОМе	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
447	Н	Me	H	Н	Н	Н	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
448	Н	Me	н	H	Н	Me	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
449	Н	Me	н	н	H	COMe	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
450	Н	Me	Me	Me	Me	н	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
451	Н	Мс	Me	Me	Me	Н	CS	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
452	Н	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
453	Н	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
454	Н	Me	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
455	H	Me	Me	Me	Me	СН₂РЬ	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
456	Н	Me	Мс	Me	Me	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
457	Н	Me	Me	Me	Me	OCOMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
458	Н	Et	Me	Me	Me	H	СО	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
459	Me	Н	Н	H	H	Н	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
460	Me	Н	н	Н	Н	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
461	Me	Н	H	Н	H	СОМе	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
462	Me	Н	Me	Me	Me	Н	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
463	Me	Н	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
464	Mc	H	Me	Me	Me	COMe	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
465	Me	Me	н	Н	н	H	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
466	Me	Ме	Н	Н	н	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
467	Me	Me	H	Н	н	COMe	СО	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
468	Me	Me	Me	Me	Me	н	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
469	Me	Me	Mc	Me	Мс	H	CS	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
470	Me	Ме	Me	Me	Me	н	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
471	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
472	Ме	Ме	Me	Me	Me	t-Bu	CO	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
473	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Ph	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
474	Me	Me	Me	Me	Me	COMe	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
475	Me	Me	Me	Me	Me	COEt	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
476	Ме	Et	Me	Мс	Me	н	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
477	Et	Me	Mc	Me	Мс	н	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
478	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
479	CH₂Pħ	Me	Me	Мс	Me	Н	co	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	
480	CH ₂ Ph	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-t-Butoxycarbonylaminophenyl	

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	7	T V	
No.			}			X	Y	Ar
481	H	Me	Me	Me	Ме	H	CO	3-Biphenylyl
482	Me	Me	Me	Me	Me	н	CO	3-Biphenylyl
483	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	3-Biphenylyl
484	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CÓ	3-Biphenylyl
485	Н	Me	Me	Me	Me	Н	co	4-Biphenylyl
486	Me	Me	Me	Me	Me	Н	со	4-Biphenylyl
487	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	4-Biphenylyl
488	Et	Me	Me	Me	Me	H	co	4-Biphenylyl
489	H	Me	Me	Me	Me	H	со	2-Phenoxyphenyl
490	Mc	Mc	Me	Me	Me	H	CO	2-Phenoxyphenyl
491	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH ₂	2-Phenoxyphenyl
492	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2-Phenoxyphenyl
493	H	Me	Me	Mc	Me	Н	CO	3-Phenoxyphenyl
494	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	3-Phenoxyphenyl
495	Me	Me	Мв	Me	Me	H	CH ₂	3-Phenoxyphenyl
496	Et	Мв	Me	Me	Me	Ħ	CO	3-Phenoxyphenyl
497	H	Me	Мв	Me	Me	H	CO	2-Benzyloxyphenyt
498	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	2-Benzyloxyphenyl
499	Me	Me	Me	Me	Me	H	CH₂	2-Benzyloxyphenyl
500	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	2-Benzyloxyphenyl
501	H	Me	Me	Me	Me	H	co	3-Benzylphenyl
502	Me	Me	Me	Me	Мв	Н	CO	3-Benzylphenyl
503	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Benzylphenyl
504	Et	Me	Me	Me	Me	H	co	3-Benzylphenyl
505	H	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Morpholinophenyl
506	Me	Me	Me	Me	Me	H	CO	4-Morpholinophenyl
507	Me	Me	Me	Mc	Me	H	CH ₂	4-Morpholinophenyl
508	Et	Me	Me	Mc	Me	н	CO	4-Morpholinophenyl
509	H	Me	Me	Мс	Me	н	CO	3-Cyclopentyloxyphenyl
510	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CO	3-Cyclopentyloxyphenyl
511	Me	Me	Me	Me	Me	н	CH ₂	3-Cyclopentyloxyphenyl
512	Et	Me	Me	Me	Mc	Н	СО	3-Cyclopentyloxyphenyl
513	н	Me	Με	Мε	Me	H	ÇO	4-Cyclohexyloxyphenyl
514	Me	Me	Με	Me	Me	н	CO	4-Cyclohexyloxyphenyl
515	Me	Me	Me	Me	Ме	H	CH ₂	4-Cyclohexyloxyphenyl
516	Et	Mc	Me	Me	Me	H	CO	4-Cyclohexyloxyphenyl
517	Н	Me	Me	Me	Me	H	со	3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl
518	Me	Me	Me	Me	Me	н	СО	3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl
519	Me	Me	Me	Me	Me	Н	CH ₂	3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl
520	Et	Me	Me	Me	Me	Н	CO	3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl
								1

【0021】一般式(I)で示されるクロマン誘導体は、それを構成する2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン環を有する合成中間体とクロマン環を有する合成中間体を適当な反応条件下で結合させることにより合成できる。具体的には、Y=COの化合物は1-アリール-5,6-ジアミノ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンとクロマン-2-カルボン酸のアミド化反応により合成できる。アミド化反応には、例えばカルボン酸を酸ハライドに変換してこれを用いることができる。また、カルボン酸とカルボジイミド、リン酸ハライドなどの活性化試薬を反応させて用いてもよい。Y=CSの化合物

40 は、クロマン-2-カルボン酸の代わりに対応するクロマ . ン-2-チオカルボン酸を用いることにより同様に合成できる。また、Y=CH2の化合物は、対応するY=CO の化合物を前記の方法で合成した後、ジボランで還元することにより合成できる。

【0022】2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン環を有する合成中間体1-アリール-5,6-ジアミノ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンは、例えば特開平8-109171号公報及び特許第3093170号明細書に記載の方法により合成できる。またクロマン環を有する合成・中間体は、例えば米国特許第4026907号明細書記載の方

法で合成できる。

【0023】一般式(I)で示されるクロマン誘導体のうち、塩を形成しうる官能基を有している誘導体の薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。これらの塩はクロマン誘導体と酸又は塩基を混合した後、再結晶などの常法により得ることができる。

【0024】本発明のアレルギー性疾患治療薬は、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤をはじめ、注射剤、外用剤など種々の剤形で使用することができる。例えば、本発明のクロマン誘導体又は薬学的に許容される塩をワセリンなどの軟膏基剤に混和させ、軟膏剤とすることができる。また、本発明のクロマン誘導体又は薬学的に許容される塩と乳糖、澱粉などの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、その他常用の添加剤を混合し、錠剤とすることもできる。

【0025】本発明のアレルギー性疾患治療薬の用量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の種類、症状などに応じて適宜定めるものであるが、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患においては、有効成分0.01~10%含有の軟膏剤を1日1回から数回、患部に塗布することができる。また、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤としては一般に、1日当たり0.01~100 mg/kgの範囲で、単回又は数回に分けて投与することもできる。

[0026]

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

(実施例 1) (RS) -6-アミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル) -5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) -3-メチルウラシル(化合物110)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネート 2.2 g 及びメチルアミン40%水溶液 1.1 gをテトラヒドロフラ ン 50 ml中に加え、2時間還流加熱した。溶媒を留去 し、析出した固体(N-4-エトキシカルボニルフェニル -N'-メチルウレア)を濾取した(2.35 g)。その固体 1.08 gにシアノ酢酸920 mg及び無水酢酸1.6 mlを加え13 時間還流加熱した。溶媒を減圧留去し、エタノールを加 えて生じた固体を濾取した (1.09 g)。その530 mgを10 %水酸化ナトリウム水溶液0.2 ml、水10 mlに加えて室 温で1晩撹拌した。1規定塩酸で中和した後、固体(6 -アミノ-1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メ チルウラシル)を濾取した。そこへ亜硝酸ナトリウム 2 40 mg、濃塩酸0.6 ml及び水10 mlを加え、室温で3時間 撹拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、固体 (6-アミノ-1-(4-エトキシカルポニルフェニル)-3-メチル-5-ニトロソウラシル)を濾取した(480 m

38

g) 。その固体及び5%パラジウム/炭素50 mg、エタノ ール20 mlを水素気流下で3時間撹拌した。濃塩酸 0.1 m 1を加えて完溶させた後、触媒を濾別した。溶媒を減圧 留去し、酢酸エチルを加えて固体(5,6-ジアミノ-1 - (4-エトキシカルボニルフェニル) -3-メチルウラシ ル・塩酸塩) を濾取した (405 mg) 。 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸2 50 mg、ジフェニルホスフォノクロリダート320 mg、ト リエチルアミン120 mg及びジクロロメタン10 mlを室温 10 で1時間撹拌した。5, 6-ジアミノ-1-(4-エトキシ カルボニルフェニル) -3-メチルウラシル・塩酸塩300m g及びトリエチルアミン220 mgを加えて室温で1時間撹拌 した。反応液へ水を加えて分液し、有機相を減圧濃縮 し、カラムクロマトグラフで精製 (CH₂Cl₂: MeOH = 10 0:1~50:1) して、標記化合物を280 mg得た。 核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) (DMSO-d₆中、δ pp m): 8.10 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (1H, s), 5.88 (2H, s),4.37 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 6.9 Hz)

飛行時間型質量分析計 (TOF-Mass):537 (M+H) 【0027】 (実施例2) (RS)-6-アミノ-1-(4-シアノフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル (化合物28)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに4-シアノフェニルイソシアネートを用いた以外は 実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, s), 5.95 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.27-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.81 (1H, m), 1.46 (3H, s) TOF-Mass : 490 (M+H)

【0028】 (実施例3) (RS) -6-アミノ-1 -(3-トリフルオロメチルフェニル) -5-(6-ヒドロキシー2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンー2 <math>-カルボキサミド) -3-メチルウラシル (化合物68) 4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm): 7.95-7.88 (2H, m), 7.81-7.75 (2H, m), 7.69-7.66 (1H, m), 7.51 (1H, s), 5.95 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58-2.50 (2H, m), 2.3 0-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.76-1.86 (1H, m), 1.47 (3H, s) TOF-Mass: 533 (M+H)

【0029】 (実施例4) (RS)-6-アミノ-1-

(3-シアノフェニル) -5- (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) -3 -メチルウラシル (化合物86)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-シアノフェニルイソシアネートを用いた以外は 実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.01-7.93 (3H, m), 7.75-7.70 (2H, m), 7.52(1H, s), 5.97 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass: 490 (M+H)

【0030】 (実施例5) (RS) -6-アミノ-1-(3-エトキシカルボニルフェニル) -5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) -3-メチルウラシル (化合物106)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに 3-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。 1H-NMR(DMSO-d6中、 δ ppm): 8.09(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.95(1H, m), 7.87(1H, s), 7.73-7.62(2H, m), 7.51(1H, s), 5.89(2H, s), 4.35(2H, q, J = 7.2 Hz), 3.12(3H, s), 2.58(2H, m), 2.30-2.21(1H, m), 2.13(3H, s), 2.08(3H, s), 2.01(3H, s), 1.86-1.76(1H, m), 1.47(1H, s), 1.33(1H, t, 1H, 1.470H, s), 1.33(1H, t, 1H, 1.470H, s), 1.330H, t, 1H, 1H,

TOF-Mass: 537 (M+H)

【0031】(実施例6) (RS)-6-アミノ-1-(3-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル(化合物94)

実施例5で得た(RS)-6-アミノ-1-(3-エトキシカルボニルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルのエステルを加水分解することにより標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 13.23 (1H, brs), 8.08 -8.05 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.70-7.58 (2H, m), 7.50 (1H, m), 5.87 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.58-2.50 (2H, m), 2.30-2.20 (1 H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass: 509 (M+H)

【0032】(実施例7) (RS)-6-アミノ-1-(4-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル(化合物98)

実施例1で得た(RS)-6-アミノ-1-(4-エトキシ カルボニルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3 40

-メチルウラシルのエステルを加水分解することにより 標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.07 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.87 (2H, s), 3.11 (3H, s), 2.57-2.50 (2 H, m), 2.27-2.23 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.46 (3H, s) TOF-Mass : 509 (M+H)

【0033】(実施例8) (RS)-6-アミノ-1-(3-カルバモイルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル(化合物118)

実施例 6 で得た(R S)-6-アミノ-1-(3-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをアンモニアとアミド化することにより標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆ \div , δ ppm) : 8.06 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 7.70 Hz), 7.51 (3H, m), 5.84 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.23-2.3 0 (1H, m), 2.13(3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass: 508 (M+H)

【0034】 (実施例9) (RS) -6-アミノ-1-(4-カルバモイルフェニル) -5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) -3-メチルウラシル (化合物122)

実施例7で得た(RS)-6-アミノ-1-(4-カルボキ シフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テ トラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウ ラシルをアンモニアとアミド化することにより標記化合 物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.40 (1H, s), 8.00 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.39 (2H, m), 6.11 (1H, br s), 5.68 (1H, brs), 5.14 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.7 2-2.59 (2H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.05-1.91 (1H, m), 1.6 1 (3H, s)

40 TOF-Mass: 508 (M+H)

【0035】(実施例10) (RS)-6-アミノ-1-(4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシル(化合物126)実施例7で得た(RS)-6-アミノ-1-(4-カルボキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをジメチルアミンとアミド化することにより標記化合物を得た。

50 1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.34 (1H, s), 7.63-7.

(RS) -6-アミノ-5-

41

59 (2H m), 7.43-7.33 (2H, m), 5.10 (1H, brs), 3.35 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.74-2.53 (2 H, m), 2.43-2.33 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.62 (3H, s) TOF-Mass: 536 (M+H)

【0036】 (実施例11) (RS) -6-アミノ-1-(3-アセチルフェニル) -5- (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミ ド) -3-メチルウラシル (化合物134)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-アセチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、 δ ppm) : 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.73-7.60 (2H, m), 7.52 (1H, s), 5.88 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.60-2.58 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.0 8 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass: 507 (M+H)

【0037】(実施例12) (RS)-6-アミノ-1-(4-アセチルフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミ ド)-3-メチルウラシル(化合物138)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに4-アセチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO- d_6 中、 δ ppm) : 8.42 (1H, s), 8.16-8. 12 (2H, m), 7.50-7.40(2H, m), 5.16 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.66-2.52 (5H, m), 2.41-2.33 (1H, m), 2.3 0 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass: 507 (M+H)

【0038】 (実施例13) (RS) -6-アミノ-1-(3-ベンゾイルフェニル) -3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) ウラシル (化合物144)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-アミノベンゾフェノンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.00 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.89-7.51 (10H, m), 5.96 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.77 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.58 (2H, m), 2.25-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.8 Hz)

TOF-Mass: 583 (M+H)

【0039】(実施例14) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマ ン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(2-トリフル 42

オロメチルフェニル) ウラシル (化合物146)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに 2-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm): 7.99-7.74 (5H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 6.02(2H, d, J=10 Hz), 3.11 (3H, s), 2.58 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12(3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s)

10 TOF-Mass: 533 (M+H)

【0040】 (実施例15)

(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) -3-メチル-1- (4-トリフルオロメチルフェニル) ウラシル (化合物150) 4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.42 (1H, s), 7.87-7.82 (2H, m), 7.52-7.45 (2H, m), 5.16 (2H, s), 3.35

(3H, s), 2.74-2.61 (2H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.3 0 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.02-1.91 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass: 533 (M+H)

【0041】 (実施例16) (RS) -6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド) -1-(4-メタンス ルホニルフェニル) ウラシル (化合物156)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに4-メタンスルホニルアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, s), 5.93 (2H, s), 3.79 (2H, q, J = 6.9Hz), 3.30 (3H, s), 2.60-2.55 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.87-1.77 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz) TOF-Mass: 557 (M+H)

【0042】(実施例17) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマ ン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(3-テトラゾ リルフェニル)ウラシル(化合物158)

実施例4で得た(RS)-6-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-3-メチルウラシルをナトリウムアジドと加熱することにより標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 17.04 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, s), 7.79 (1H, t, J so = 8.1 Hz), 7.60-7.51 (1H, m), 5.95 (2H, s), 3.14 (3

H, s), 2.58 (2H, m), 2.28-2.24 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.48 (3H, s)

TOF-Mass: 533 (M+H)

【0043】 (実施例18) (RS) -6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド) -1-(6-クロロ-3 -ピリジル) ウラシル (化合物256)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに5-アミノ-2-クロロピリジンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95-7.91 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, s), 6.11 (2H, brs), 3.77 (2H, q, J= 6.9 Hz), 2.58 (2H, m), 2.27-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.85-1.80 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass: 514 (M+H)

【0044】(実施例19) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(3-ピリジ ル) ウラシル (化合物197)

実施例18で得た(RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-クロロ-3-ピリジル)ウラシルを接触水素化で還元することにより標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.70 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61-7.52 (2H, m), 5.98 (2H, b rs), 3.78 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.15 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.25-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3 H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass: 480 (M+H)

【0045】 (実施例20) (RS)-6-アミノ-1-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) ウラシル (化合物237)

4-xトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-アミノ-2, 6-ジクロロピリジンを用いて実施例1と同様にして得られる(RS)-6-アミノ-1-(2, 6-ジクロロ-3-ピリジル)-3-xチルクロマン-2-カルボキサミド)ウラシルをナトリウムメトキシドと反応させることにより標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆ \oplus , δ ppm) : 7.98 (1H, s), 7.61 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, s), 6.50 (1H, d, J =

44

8.4 Hz), 5.98 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.76 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.57 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.85-1.75 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.05 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass: 540 (M+H)

【0046】(実施例21) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル) ウラシル (化合物264)

実施例18で得た(RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(6-クロロ-3-ピリジル)ウラシルをナトリウムメトキシドと反応させることにより標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO- d_6 中、 δ ppm) : 8.14 (1H, s), 7.96 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.00 (2H, brs), 3.91 (3H, s), 3.76 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.55 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass: 510 (M+H)

【0047】(実施例22) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(N-メチル-2 -ピリドン-5-イル) ウラシル(化合物280)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに、5-ニトロ-2-ピリドンから合成した5-アミノ-N-メチル-2-ピリドンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.96-7.92 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.36-7.31 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.78 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.41 (3H, s), 2.57 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz) TOF-Mass: 510 (M+H)

 【0048】(実施例23) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマ ン-2-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物290)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに1-ナフチルイソシアネート、メチルアミンの代わりにアンモニア水を用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 10.97 (1H, s), 8.13-7.99 (3H, m), 7.68-7.50 (6H, m), 5.80 (1H, d, J = 5.7 Hz), 2.61-2.50 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.1

3 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.86-1.74 (1H, m), 1.46 (3H, s)

TOF-Mass: 501 (M+H)

【0049】 (実施例24) (RS) -6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマ ン-2-カルボキサミド) -3-メチル-1-(1-ナフチ ル) ウラシル (化合物308)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに1-ナフチルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.52 (1H, s), 7.94-8. 05 (2H, m), 7.71-7.48(5H, m), 5.21 (1H, brs), 3.40 (3H, s), 2.72-2.50 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.32 (3 H, s), 2.19 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.00-1.90 (1H, m), 1.61 (3H, s)

TOF-Mass: 515 (M+H)

【0050】 (実施例25) (RS) -6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマ ン-2-カルボキサミド) -3-メチル-1-(3, 4-メチ レンジオキシフェニル) ウラシル (化合物348)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3,4-メチレンジオキシフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm): 7.93 (1H, s), 7.52 (1 H, s), 7.05-7.01 (1H, m), 6.96 (1H, m), 6.80-6.77 (1H, m), 6.13 (2H, s), 3.10 (3H, s), 2.57-2.50 (2 H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.85-1.75 (1H, m), 1.46 (3H, s) TOF-Mass: 509 (M+H)

【0051】(実施例26) (RS)-6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマ ン-2-カルボキサミド)-3-メチル-1-(2-ナフチ ル)ウラシル(化合物362)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに2-ナフチルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.10-7.97 (5H, m), 7.67-7.58 (2H, m), 7.51(1H, s), 7.42-7.39 (1H, m), 5.91 (1H, brs), 3.14 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s)

TOF-Mass: 515 (M+H)

【0052】(実施例27) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル) ウラシル (化合物370) 4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わ りにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルアミンを用 46

いた以外は実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。 1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.04 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.30-7.22 (2H, m), 7.09-7.04 (1 H, m), 5.67 (2H, s), 3.79 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.8 0 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.38-2.23 (3H, m), 2.12 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.72-1.70 (5 H, m), 1.46 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 6.9 Hz) TOF-Mass: 533 (M+H)

【0053】 (実施例28) (RS) -6-アミノ-3-10 エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド) -1-(5-インダニ ル) ウラシル (化合物380)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに5-アミノインダンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.99 (1H, s), 7.51 (1 H, s), 7.37 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.16 (1H, s), 7.04 (1H, d, J= 8.1 Hz), 5.68 (2H, s), 3.89 (2H, q, J= 6.8 Hz), 2.96-2.88 (4H, m), 2.56-2.51 (2H, m), 2.27-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.83-1.78 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3 H, t, J= 6.8 Hz)

TOF-Mass: 519 (M+H)

【0054】 (実施例29) (RS) -6-アミノ-1-(6-ベンゾチアゾリル) -3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) ウラシル (化合物388)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに りにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに 6-アミノベンゾチアゾールを用いた以外は実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6 \oplus , δ ppm) : 9.53 (1H, s), 8.25-8. 19 (2H, m), 7.99 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.46 (1H, s), 5.89 (2H, s), 3.89 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.57 (2 H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass: 536 (M+H)

40 【0055】(実施例30) (RS)-6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド)-1-(1-オキソ-2 -オキサインダン-5-イル)ウラシル(化合物392) 4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに、1-オキソ-5-ニトロ-2-オキサインダンを接触還元して得られた5-アミノ-1-オキソ-2-オキサインダンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。1H-NMR(DMSO-d6中、δ ppm): 7.97(1H,d,J=5.9H50z),7.89-7.83(2H,m),7.75-7.72(1H,m),7.52(1H,

s), 5. 92 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5. 51 (2H, ABq), 3. 7 8 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2. 58-2. 50 (2H, m), 2. 30-2. 2 1 (1H, m), 2. 13(3H, s), 2. 07 (3H, s), 2. 01 (3H, s), 1. 89-1. 77 (1H, m), 1. 47 (3H, s), 1. 08 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass: 535 (M+H)

【0056】(実施例31) (RS)-6-アミノ-1-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサ ミド)-3-メチルウラシル(化合物428)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに、3-ベンジルオキシ安息香酸とジフェニルホスフォリルアジドとの反応で得られた3-ベンジルオキシフェニルイソシアネートを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 8.40 (1H, s), 7.47-7.37 (6H, m), 7.15-7.11(2H, m), 6.96-6.87 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.06 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.65-2.61 (2H, m), 2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.01-1.93 (1H, m), 1.61 (3H, s) TOF-Mass: 571 (M+H)

【0057】(実施例32) (RS) -6-アミノ-1-(3-t-ブトキシカルボニルアミノフェニル) -5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) -3-メチルウラシル(化合物468) 4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3-ニトロフェニルイソシアネートを用いて実施例1の前半工程と同様にして得られた6-アミノ-3-メチル-1-(3-ニトロフェニル) ウラシルを接触還元後Boc化して得られた6-アミノ-1-(3-t-ブトキシカルボニルアミノフェニル) -3-メチルウラシルを用いて実施例1の後半工程と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 9.66 (1H, s), 7.97 (1 H, s), 7.52-7.38 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.74 (2H, s), 3.15 (3H, s), 2.64-2.59 (2H, m), 2.4 0-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.98-1.93 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.47 (3 H, s)

TOF-Mass: 580 (M+H)

【0058】(実施例33) (RS)-6-アミノ-1- 40 (3-ビフェニリル)-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサ ミド)ウラシル(化合物484)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-アミノビフェニルを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆ \div , δ ppm) : 8.01 (1H, s), 7.85 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.75-7.61 (4H, m), 7.51-7.31 (5 H, m), 5.83 (2H, s), 3.79 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.5

48

8-2.50 (2H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.79 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.08 (3H, t, J = 6.9 Hz)

TOF-Mass: 555 (M+H)

【0059】 (実施例34) (RS) -6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド) -1-(3-フェノキ シフェニル) ウラシル (化合物496)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりに3りにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-フェノキシアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 7.98 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.58-7.51 (2H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.22-7.09 (5H, m), 7.00 (1H, m), 5.87 (2H, s), 3.76 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.58 (2H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.05 (3H, t, J= 6.9 Hz) TOF-Mass: 571 (M+H)

 20 【0060】 (実施例35) (RS) -6-アミノ-1-(3-ベンジルフェニル) -3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキサミド) ウラシル (化合物504)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに3-ベンジルアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆中、δ ppm) : 8.00 (1H, s), 7.51-7. 11 (12H, m), 5.69 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.77 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.58 (2H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.83-1.7 6 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.06 (3H, t, J = 6.9 Hz) TOF-Mass: 569 (M+H)

【0061】 (実施例36) (RS) -6-アミノ-3-エチル-5-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメ チルクロマン-2-カルボキサミド) -1-(4-モルホリ ノフェニル) ウラシル (化合物508)

4-エトキシカルボニルフェニルイソシアネートの代わりにエチルイソシアネート、メチルアミンの代わりに4-モルホリノアニリンを用いた以外は実施例1と同様にして標記化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d6中、 δ ppm) : 7.99 (1H, s), 7.51 (1 H, s), 7.14 (2H d, J =8.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.67 (2H, s), 3.74 (6H, m), 3.20 (4H, m), 2.56 (2H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.86-1.75 (1H, m), 1.46 (3 H, s), 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz)

TOF-Mass: 564 (M+H)

【0062】 (評価例1) 塩化ピクリル誘発皮膚炎抑制作用

(26)

本発明のクロマン誘導体の炎症抑制作用を検証するた め、典型的なIV型アレルギー性炎症のモデルである塩化 ピクリル誘発皮膚炎に対する効果をAshersonらの方法

(Immunology, 15, 405 (1968)) を用いて評価した。IC R系雄性マウスの腹部皮膚に7%(w/v)の塩化ピクリル /アセトン溶液0.1 mlを塗布し、感作を誘導した。感作 7日目に1% (w/v) の塩化ピクリル/アセトン溶液0.0 2 mlを耳介に塗布してアレルギー反応を惹起し、直後に アセトン (対照) 又は0.25% (w/v) の被験化合物/ア セトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した。惹起24時間後 に耳介厚を測定し、惹起前の耳介厚との差を指標とし、 被験化合物の皮膚炎抑制効果を評価した。比較例として 特許第3093170号明細書記載の実施例1の化合物(下記 構造) 2.5% (w/v) /アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗 布した際の耳介厚との比較を行った。

50

* [0063] 【化3】

【0064】各群における惹起前後の耳介圧の差から、 10倍量の比較化合物を投与した群における耳介の腫脹 抑制に対する相対的な薬効強度を下記の式から求めた。

【数1】

[0065]

対照群における耳介厚の差-被験群における耳介厚の差 薬効強度=

対照群における耳介厚の差ー比較群における耳介厚の差

【0066】その結果、表2に示す通り、本発明のクロ マン誘導体の薬効強度は1以上であった。このことは、 本発明のクロマン誘導体が比較例に示す化合物を10倍 20 量塗布した場合と比較して同等以上の腫脹抑制効果を有 することを示す。よって、本発明のクロマン誘導体は、 IV型アレルギー性炎症に対して比較例の化合物よりも優 れた抗炎症効果を有することが示された。

[0067]

【表2】

化合物	薬効強度
化合物 28	1. 27
化合物 138	1. 14
化合物 254	1. 70
化合物 308	1. 40
化合物 310	1. 25
化合物 502	1. 19

【0068】(製剤例1) 水溶性軟膏剤

常法により次の組成からなる水溶性軟膏剤を作成した。 軟膏2 g当たりの含有量 成分

化合物308

40 mg

ポリエチレングリコール400

1372 mg

ポリエチレングリコール4000

588 mg

【0069】(製剤例2)

内服用錠剤

常法により次の組成からなる内服用錠剤を作成した。

成 分 1錠当たりの含有量

化合物308 100 mg 353 mg 乳糖

カルボキシメチルセルロースカルシウム 30 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 7 mg ステアリン酸マグネシウム 5 mg

結晶セルロース 5 mg

[0070]

【発明の効果】本発明のクロマン誘導体は、アレルギー 性炎症、特にはIV型アレルギー性炎症に対して、際立っ た炎症抑制作用を有する。本発明のクロマン誘導体は、 IV型アレルギー性炎症を効果的に抑制するので、アレル ギー性疾患、特にはIV型アレルギー性疾患の治療薬とし て有用である。加えて、外用剤として投与した際、皮膚 から吸収されるので、例えば、アトピー性皮膚炎、接触 性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患の治療に有用である。ま た、該クロマン誘導体は非ステロイド物質であるのでス テロイド様の副作用を示さない利点を有する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7 識別記号 A 6 1 P 37/06 37/08 C 0 7 D 405/14 407/14 417/14

FΙ

テーマコート*(参考)

A 6 1 P 37/06 37/08

CO7D 405/14

407/14

417/14

(27)

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC79 CC81 DD12 DD29 EE01 4C086 AA01 AA02 AA03 BC43 BC62 BC73 BC84 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA89 ZB08 ZB13

```
* * * * * * * * * * Welcome to STN International * * * * *
=> FILE WPIDS
=> E JP2003212872/PN
             1 --> JP2003212872/PN
E3
=> S E3
L1
             1 JP2003212872/PN
=> D L1 ALL
     ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
L1
AN
     2003-783328 [74]
                        WPIDS Full-text
DNC C2003-216006
     New chroman derivative or its salt useful for treating allergic disease,
TI
     type-IV-allergic inflammation, atopic dermatitis, contact dermatitis,
     chronic bronchial asthma, psoriasis and graft versus host disease.
DC
     B02
PA
     (NIHA) JAPAN ENERGY CORP
CYC 1
                                                27
Ы
     JP 2003212872 A 20030730 (200374)*
                                                       CO7D405-12
ADT JP 2003212872 A JP 2002-14450 20020123
PRAI JP 2002-14450
                          20020123
IC
     ICM CO7D405-12
     ICS A61K031-513; A61P011-06; A61P017-04; A61P017-06; A61P037-06;
          A61P037-08; C07D405-14; C07D407-14; C07D417-14
AB
      JP2003212872 A UPAB: 20031117
      NOVELTY - A chroman derivative (1) or its salt is new.
           DETAILED DESCRIPTION - A chroman derivative of formula (I) or its salt is new.
           R1 = hydrogen, 1-4C alkyl and 7-10C aralkyl:
           R2-R5 = hydrogen or 1-4C alkyl:
           X = hydrogen, 1-4C alkyl, 7-10C aralkyl, 1-18C acyl and 2-19C alkoxy carbonyl group;
           Y = CO, CS and CH2;
            Ar = substituted phenyl by electron withdrawing group, optionally substituted heteroaryl,
      or polycyclic aromatic group by 6 or more atoms other than hydrogen.
            An INDEPENDENT CLAIM is also included for a therapeutic agent for treating allergic disease
      containing chroman derivative of formula (I) or its salt as an active ingredient.
            ACTIVITY - Antiallergic: Dermatological; Antiinflammatory: Antiasthmatic: Antipsoriatic:
       Immunosuppressive. The antiinflammatory activity of compound (Ia) was measured using
      picryl-chloride induced dermatitis using a model of typical type-IV allergy inflammation
      according to Asherson's and others method (Immunology, 15, 405, 1968) The compound (Ia) showed
      antiinflammatory effect (1.40) at low concentration.
            MECHANISM OF ACTION - None given.
            USE - For treating allergic diseases, especially type-IV-allergic reaction such as atopic
      dermatitis, contact dermatitis, chronic bronchial asthma, psoriasis and graft versus host
      disease.
            ADVANTAGE - The novel chroman derivative has excellent antiinflammatory effect with respect
      to allergic inflammation, especially type-IV allergic reaction. The chroman derivative is a
      non-steroidal substance and effectively suppresses type-IV allergic inflammation. The compound
       is effectively absorbed from the skin when applied externally. Dwg. 0/0
FS
     CPI
FA
     AB; GI; DCN
     CPI: B06-A01: B06-H; B14-G02C: B14-K01A; B14-N17C
```

=> FILE CA

=> E JP2003212872/PN

E3 1 --> JP2003212872/PN

=> S E3

L2 1 JP2003212872/PN

=> D L2 ALL

L2 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 139:133583 CA Full-text

ED Entered STN: 21 Aug 2003

TI Preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans and antiallergy agents containing them

IN Isobe, Yoshiaki; Tobe, Masanori

PA Japan Energy Corp., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 27 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

IC ICM CO7D405-12

ICS A61K031-513: A61P011-06: A61P017-04: A61P017-06: A61P037-06:

A61P037-08; C07D405-14; C07D407-14; C07D417-14

CC 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))

Section cross-reference(s): 1, 63

FAN. CNT 1

PATENT NO.		KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE		
PI JP 20032128 PRAI JP 2002-144 CLASS	A2	20030730 20020123	JP 2002–14450	20020123 <			
PATENT NO.	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES						
JP 2003212872 ICM ICS		C07D405-12 A61K031-513: A61P011-06: A61P017-04: A61P017-06: A61P037-06: A61P037-08: C07D405-14: C07D407-14: C07D417-14					

OS MARPAT 139:133583

GI

$$0 \xrightarrow[R]{\text{NH2}} \text{NH2} \xrightarrow[R]{\text{NH2}} \text{NH-Y} \xrightarrow[R]{\text{R2}} 0 \xrightarrow[R]{\text{R5}} \text{R4}$$

Title compds. I [R1 = H, C1-4 alkyl, C7-10 aralkyl: R2-R5 = H, C1-4 alkyl: X = H, C1-4 alkyl, C7-10 aralkyl, C1-18 acyl, C2-19 alkoxycarbonyl: Y = C0, CS, CH2: Ar = Ph substituted with electron withdrawing group: (un) substituted heteroaryl, etc.] or their pharmacol. acceptable salts are prepared. Thus, MeNH2 was treated with 4-cyanophenyl isocyanate, cyclized with cyanoacetic acid in the presence of Ac20, treated with NaNO2, hydrogenated over Pd/C, and amidated with 6-hydroxy-2, 5, 7, 8- tetramethylchroman-2-carboxylic acid to give I (R1-R5 = Me, X = H, Y = C0, Ar = 4-cyanophenyl), which showed stronger antiallergy activity than I (R1-R5 = Me, X = H, Y = C0, Ar = Ph) in picryl chloride-induced dermatitis in mice.

ST antiallergy pyrimidinedione chroman prepn

IT Allergy

Allergy inhibitors

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

```
566921-56-0P
IT
    566921-53-7P
                    566921-54-8P
                                   566921-55-9P
                                                                   566921-57-1P
                                                   566921-61-7P
                                                                   566921-62-8P
    566921-58-2P
                    566921-59-3P
                                   566921-60-6P
                                                   566921-66-2P
                                                                   566921-67-3P
    566921-63-9P
                    566921-64-0P
                                   566921-65-1P
    566921-68-4P
                    566921-69-5P
                                   566921-70-8P
                                                   566921-71-9P
                                                                   566921-72-0P
    566921-73-1P
                                   566921-75-3P
                                                   566921-76-4P
                                                                   566921-77-5P
                    566921-74-2P
                                                   566921-81-1P
                                                                   566921-82-2P
    566921-78-6P
                    566921-79-7P
                                   566921-80-0P
                                                   566921-86-6P
                                                                   566921-87-7P
    566921-83-3P
                    566921-84-4P
                                   566921-85-5P
    566925-14-2P
```

RL: PAC (Pharmacological activity); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

IT 74-89-5, Methylamine, reactions 86-84-0, 1-Naphthyl isocyanate 124-40-3, Dimethylamine, reactions 109-90-0. Ethyl isocyanate 329-01-1, 3-Trifluoromethylphenyl isocyanate 372-09-8. Cyanoacetic acid 533-30-2, 6-Aminobenzothiazole 1548-13-6, 4-Trifluoromethylphenyl 2217-41-6, 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-1-naphthylamine 2243-47-2, 2243-54-1, 2-Naphthyl isocyanate 2285-12-3. 3-Aminobiphenyl 2-Trifluoromethylphenyl isocyanate 2524-67-6, 4-Morpholinoaniline 3320-87-4, 3-Nitrophenyl isocyanate 2835-78-1, 3-Aminobenzophenone 3586-12-7, 3-Phenoxyaniline 5350-93-6, 5-Amino-2-chloropyridine 5470-49-5, 4-Methanesulfonylaniline 16413-26-6. 3-Cyanophenyl isocyanate 24425-40-9 26628-22-8, Sodium 23138-64-9, 3-Acetylphenyl isocyanate 30806-83-8, 4-Ethoxycarbonylphenyl isocyanate 33630-96-5. 5-Amino-N-methyl-2-pyridone 40465-45-0, 4-Cyanophenyl isocyanate 53188-07-1, 6-Hydroxy-2, 5, 7, 8-49647-20-3, 4-Acetylphenyl isocyanate 61424-26-8. 3-Benzylaniline tetramethylchroman-2-carboxylic acid 62476-56-6. 3-Amino-2.6-dichloropyridine 65399-05-5 67531-68-4, 69922-28-7, 3, 4-Methylenedioxyphenyl 3-Ethoxycarbonylphenyl isocyanate 110030-63-2, 3-Benzyloxyphenyl isocyanate RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)

IT 566921-88-8P 566921-89-9P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of pyrimidinedione group-substituted chromans as antiallergy agents)